

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

— MÉDECINE —

Année 1971 - N° 91

TITRE DE LA THÈSE

**Contribution à l'Etude du Rachitisme Vitamino-Résistant
Pseudo-Carentiel Hypocalcémique
(A propos de 2 observations personnelles
Revue de la littérature)**

T H È S E

présentée

à l'Université Claude Bernard (Lyon)

et soutenue publiquement le 28 Mai 1971

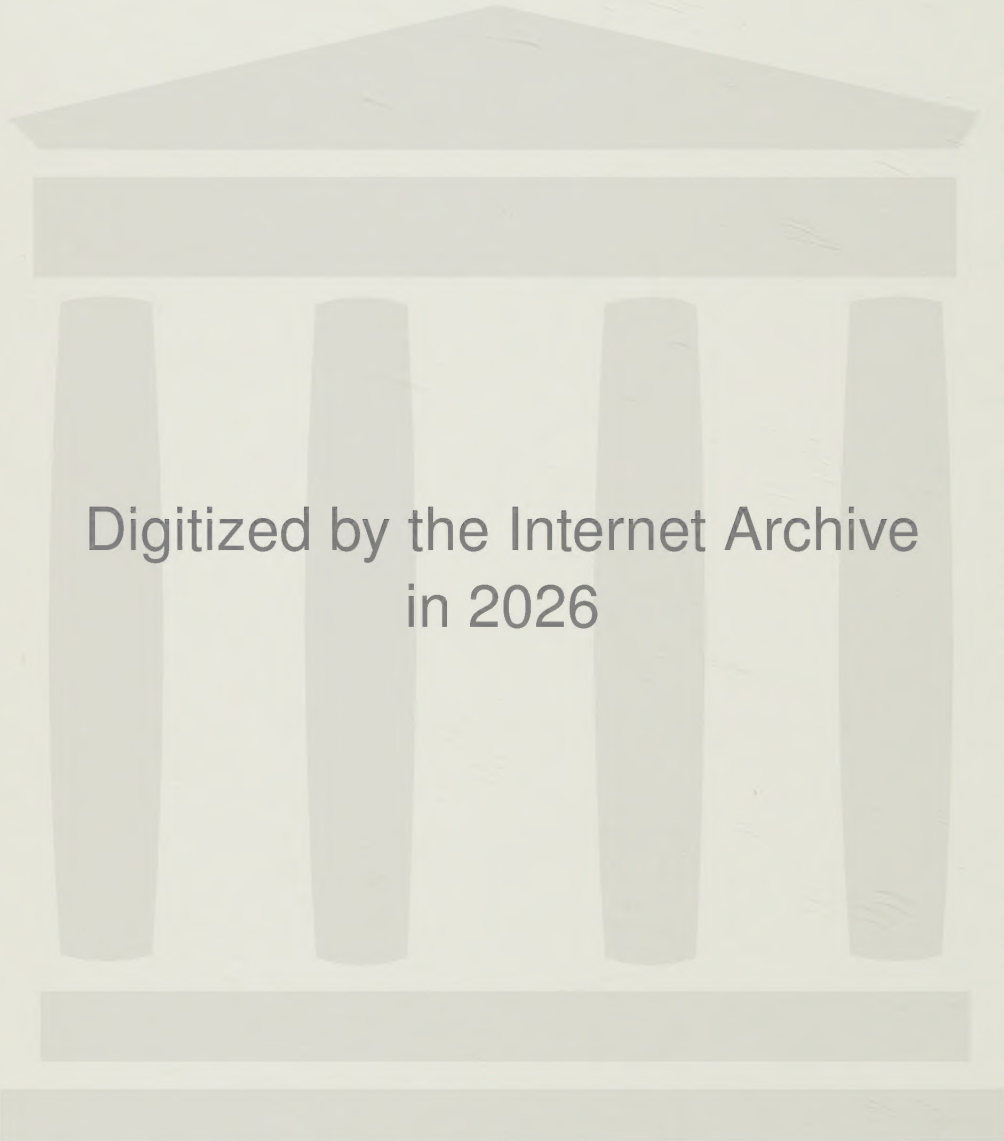
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MARC PEQUERIAU

né le 12 Mars 1943

à Villeurbanne (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546306_0014

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

— MÉDECINE —

Année 1971 - N°

TITRE DE LA THÈSE

**Contribution à l'Étude du Rachitisme Vitamino-Résistant
Pseudo-Carentiel Hypocalcémique
(A propos de 2 observations personnelles
Revue de la littérature)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard (Lyon)

et soutenue publiquement le 28 Mai 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MARC PEQUERIAU

né le 12 Mars 1943

à Villeurbanne (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

MÉDECINE

Année 1971 - 72

TITRE DE LA THÈSE

Contribution à l'étude du Rachitisme Vitamine-Résistant
Pseudo-Carentiel Hypocalcémique
(A propos de 2 observations personnelles
Revue de la littérature)

THÈSE



à l'Université Claude Bernard (Lyon)
et soutenue publiquement le 28 Mai 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MARC PEQUETEAU

né le 12 Mars 1942
à Villeurbanne (Rhône)

TABLEAU DU PERSONNEL

oooooooooooooooooooooooo

Doyens honoraires :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut
 M. J.F. CIER - Professeur de Physiologie

Le Président de l'Université : J. BOIDIN

le 1er Vice-Président : R. TOURAINE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GARIN - GATE - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET
 POLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY - BANSILLON
 LACROIX - PAUFIQUE - CROIZAT - CREYSSEL - BERTRAND

PROFESSEURS

MM J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
R. FROMENT	Clinique de prophylaxie cardio-vasculaire
L. REVOL	Pharmacie galénique
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - virologie - immunologie
G. NETIEN	Botanique
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, syphiligraphie et Aller- /gologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la médecine
P. GIRARD	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Clinique médicale C
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge

(1) Professeurs à titre personnel

MM. A. GONIN	Clinique médicale B
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatolo- gique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie organique et toxicologie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie médicale
J. TRAEGER	Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
P. MAGNIN	Clinique obstétricale
J. THIVOLET	Hygiène et action sanitaire et sociale
M. PLAUCHU (1)	Diabète et Médecine générale
J. FRANCILLON	Clinique chirurgicale A
C. GIROD	Histologie et embryologie
R. MALLEIN (1)	Biochimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
R. GUILLET (1)	Chirurgie générale
G. BONAMOUR	Clinique ophtalmologique
R. CREYSSEL (1)	Chimie biologique
J. SOUSTELLE (1)	Chirurgie générale
M. DUMONT	Clinique obstétricale
L. ODDOUX	Cryptogamie
M. JAUBERT de BEAUJEU (1)	Chirurgie générale
M. GIGNOUX	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORNEX (1)	Médecine générale
M. DEVIC (1)	Neuro-chirurgie
G. GUILLEMIN	Clinique chirurgicale C
R. BRETTE	Pathologie médicale
G. de MOURGUES	Clinique de chirurgie orthopédique

MM. R. HUGONNIER	Clinique ophtalmologique
J. ROBERT	Génétique médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Anatomie
X.....	Thérapeutique
X.....	Séméiologie chirurgicale
X.....	Clinique de chirurgie et Orthopédie infantiles

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. R. MORET	Physique biologique
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
E. PINET	Electro-radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Biochimie pharmaceutique
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMASI	Anatomie pathologique
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
G. MARET	Chirurgie générale
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
A. NOTTER	Gynéco-obstétrique
M. ROLLET	Pharmacie galénique
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
A. BOUCHET	Anatomie
J. VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
A. PERRIN	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
P. BUFFARD	Electro-radiologie
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
R. DELEUZE	Anesthésiologie
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phthisiologie
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MM.	J.A BERTRAND	Chimie biologique
	L.C. CHOLLAT	Electro-radiologie
	J.FLEURETTE	Bactériologie
	R. FLANDROIS	Physiologie
	P. MOREL	Hématologie
	H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	A. FREDERICH	Pharmacologie
	M. DAUDET	Chirurgie infantile
	J. BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
	R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
	M. BOUVIER	Rhumatologie
	F. FREYCON	Pédiatrie
	C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
	M. PELLET	Physiologie
	J. DUQUESNEL	Electro-radiologie
	H. DEJOUR	Orthopédie et traumatologie
	G. MOULIN	Dermato-vénérologie
	M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phthisiologie
	P. PALIARD	Médecine générale et thérapeutique
	A. MORGON	Oto-Rhino-laryngologie
	M. PAUPERT-RAVAULT	Ophthalmologie
	J. MOTIN	Anesthésiologie
	J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
	J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
	J.C. CZYBA	Histologie et embryologie
	M. CABANAC	Physiologie
	R. TOURAINE	Pneumo-phthisiologie
	A. BEL	Médecine générale et thérapeutique
	F. CHARVET	Gynécologie-obstétrique
	M. MAYER	Cancérologie
	G. BRAILLON	Anatomie et chirurgie générale
	H. VILLIERS	Chirurgie générale
	P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des explorations fonctionnelles
	J. COURJON	Neuro-psychiatrie
	J. LAIR	Stomatologie
Mme	A. PINET	Electro-radiologie
	J. FAVRE-GILLY	Hématologie
	J. NORMAND	Médecine générale
	G. BIZOLLON	Physique
	P. MARION	Chirurgie générale
	G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	B. FRANCOIS	Médecine interne
Mme	M. BONNET	Ophthalmologie
	G. AIMARD	Neurologie
	M. AMIEL	Radiologie
	J.P. ARCHIMBAUD	Urologie
	M. BOCHU	Radiologie

MM. J. GIBERT	Urologie
J.J. COMTET	Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive
J. CHASSIGNOLLE	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
J. CUILLERET	Anatomie et organogénèse (option clinique)
P. DUBOIS	Histologie, Embryologie, cytogénétique
D. DARGENT	Gynécologie, Obstétrique
L. DURAND	Ophthalmologie
P. ESPINASSE	Biophysique
Mme E. ESTANOVE	Anesthésiologie
J. FREY	Biochimie
A. FROMENT	Cardiologie
A. GOUTELLE	Neurochirurgie
J.P. HAGUENAUER	Oto-Rhino-Laryngologie
M. HERMIER	Pédiatrie, Génétique médicale
Mme M. HENRY	Bactériologie, Virologie
M. JEANNEROD	Médecine et chirurgie expérimentales et comparées (option biologique)
J.R. LACOUR	Physiologie
B.E. LAHNECHE	Biophysique
R. LEVRAT	Médecine interne
Y. MINAIRE	Physiologie
P. MOLLARD	Chirurgie infantile
Mlle N. MOREAU	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
J.P. NEIDHART	Anatomie et Organogénèse (option clinique)
Cl. NOFRE	Biochimie
M. ROCHET	Anatomie pathologique
B. SALLE	Pédiatrie, Génétique médicale
M. SEPEDTJIAN	Médecine préventive et Santé publique, Hygiène (option biologique)
J. TOURNIAIRE	Endocrinologie, Métabolisme, Nutrition
P. ZECH	Néphrologie
M. CROISILLE	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
G. NOEL	Médecine interne
G. RIFFAT	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. M. CARRAZ	Bactériologie
P. CHAMBON	Toxicologie
J.M. COTTE	Pharmacie galénique
R. MOREAU	Botanique
C. QUINCY	Chimie analytique
A. REVOL	Chimie biologique
J.J. VALLON	Chimie analytique

AGREGES EN EXERCICE

MM. R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

- Président : Pr. F. LARBRE
- Assesseurs : Pr. R. FRANCOIS
Pr. Agr. A. FREDERICH
Pr. Agr. F. FREYCON

A notre Maître et Président de Thèse :
Monsieur le Professeur F. LARBRE.

Au cours de notre dernier semestre d'externat, nous avons d'emblée été conquis par son attachante personnalité. Il a su créer dans son service une atmosphère d'extrême cordialité et ses visites aussi séduisantes qu'instructives sont pour tous un précieux stimulant.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous le remercions de ses précieux conseils pour la réalisation de ce travail.

Nous sommes très fier de compter parmi ses élèves et nous l'assurons de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A nos Juges

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Il nous a fait découvrir et aimer la Pédiatrie et nous avons passé dans son service l'un de nos plus agréables semestres d'externat.

Son enthousiasme communicatif, sa curiosité passionnée, sa très grande capacité de travail forcent l'admiration et nous ont profondément marqué.

Sa gentillesse et sa bienveillance à notre égard ne se sont jamais démenties. Nous lui en serons toujours reconnaissant et l'assurons de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé A. FREDERICH

Ses connaissances en matière de rachitisme font autorité, ses conseils nous ont été précieux et nous le remercions.

Il nous a toujours accueilli avec beaucoup de simplicité et de gentillesse, qu'il trouve ici l'expression de nos sincères et respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur Agrégé F. FREYCON

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges bien que n'ayant pas eu le plaisir d'être son élève.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos sincères et respectueux sentiments.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

Monsieur le Professeur A. TRILLAT

Monsieur le Professeur R. TOURAINE

Monsieur le Professeur J. LECUIRE

Monsieur le Professeur J. FRANCILLON

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Monsieur le Professeur Agrégé J. PASQUIER

Monsieur le Professeur R. FRANCOIS

Monsieur le Professeur F. LARBRE.

A Monsieur le Docteur P. GUIBAUD

Tout au long de ce travail il nous a apporté une aide efficace, toujours avec gentillesse et indulgence.

Nous le remercions et l'assurons de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A Séverine

A mes parents

A toute ma famille

A mes amis

A Monsieur le docteur E. HARTEMANN et à
sa famille.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Si en France le rachitisme carentiel, nutritionnel reste très fréquent, il n'en est pas de même dans les pays Anglo-Saxons, puisque dès 1920, MELLANBY (58), puis Mc COLLUM, SIMMONDS et SHIPLEY en 1923 au Congrès de Vienne (57), signalent la presque disparition de cette maladie dans la population indigène grâce à une prophylaxie par la vitamine D.

La rarefaction de cette maladie permet la description par PARSONS en 1927 (63) de cas de rachitisme d'un type nouveau; le rachitisme rénal et le rachitisme coeliaque.

C'est FANCONI en 1936, puis ALBRIGHT, BUTLER, BLOOMBERG en 1937 (1) qui eurent les premiers l'attention attirée par un groupe de malades présentant un rachitisme dont le traitement nécessitait l'utilisation de doses de vitamine D, 1000 fois supérieures aux doses ordinairement préconisées. Ils donnent à cette maladie le nom de rachitisme vitamino-résistant.

Si l'usage a consacré le terme de "Rachitisme vitamino-résistant", on s'est vite rendu compte de son caractère hétérogène. Il s'agit en fait d'un syndrome de symptomatologie polymorphe, relevant d'étiologies diverses et dont le pronostic est variable. Il convient donc dans un premier temps :

- de préciser le terme de rachitisme et la notion de vitamino-résistance ;

- de situer au sein de cet ensemble que constituent les rachitismes vitamino-résistants la place du rachitisme héréditaire pseudo-carentiel hypocalcémique.

1° le terme de rachitisme, en dehors de toute notion étiologique, désigne théoriquement : une ostéopénie, conditionnée par un trouble du métabolisme phosphocalcique, frappant un

organisme en croissance rapide, et caractérisée par le développement au niveau de la zone de croissance des os d'un tissu ostéoïde non minéralisé, exubérant et anarchique, responsable des anomalies métaboliques et d'une mollesse anormale des os qui se déforment sous des influences mécaniques (ROYER 68).

Cette définition exclut en principe :

- l'ostéomalacie ;
- l'ostéoporose ;
- l'ostéofibroclastie parathyroïdienne.

Mais pratiquement ces différents types d'ostéopénie peuvent s'associer et sont englobés sous le terme de rachitisme qui doit être entendu dans ce sens large.

2° la notion de Vitamino-résistance est tout aussi floue. En effet, on ne peut pas parler de résistance absolue car :

- d'une part de fortes doses de Vitamines D deviennent actives si elles sont prescrites de façon continue
- d'autre part, il n'y a pas de "résistance" à l'action toxique de la vitamine D (DENT ET ROYER)

Retenons pour fixer les idées, que tout rachitisme, non prévenu par l'administration quotidienne de 1000 U I de vitamine D dans la première année de la vie, ou non guéri par une dose totale de 15 mg de vitamine D peut être considéré comme résistant (FREDERICH - 35). Tout en sachant qu'il existe entre les deux types de rachitisme, vitamino-sensible et vitamino-résistant, des cas frontières. Certains sujets sont peut être moins sensibles que d'autres à la vitamine D et certaines carences vitaminiques sévères peuvent entraîner une déminéralisation squelettique intense nécessitant pour guérir un traitement prolongé sur 2 ou 3 mois.

Depuis les premières observations de FANCONI et d'ALBRIGHT le diabète phospho-gluco-aminé de DE TONI, DEBRE, FANCONI fut individualisé et différencié du Rachitisme héréditaire avec diabète phosphaté dont FANCONI et GIRARDET (31) pensaient en 1952 qu'il était dû à un trouble isolé de la réabsorption tubulaire du phosphore.

Il faut attendre 1961 pour que PRADER, ILLIG et HEIERLI isolent un groupe de malades présentant un rachitisme vitamino-résistant différent par ses caractères cliniques, biologiques, radiologiques et génétiques du "diabète phosphaté". Ils donnent à cette maladie le nom de Rachitisme héréditaire pseudo-carentiel avec hypocalcémie (67)

Déjà Mc CANCE en 1947 (54) avait isolé un type de rachitisme vitamino-résistant primitif différent du "diabète phosphaté". Il apparaissait donc, au fur et à mesure que le champ des rachitismes vitamino sensibles se restreignait, un nombre croissant de rachitisme vitamino-résistants et au sein de ceux-ci une hétérogénéité croissante elle aussi.

Ainsi en 1961, ROYER, LESTRADET, FREDERICH et DARTOIS (70) distinguent au sein de la forme classique de RVR avec diabète phosphaté deux types de malades différents quant à l'âge du début de la maladie, au mode de transmission génétique et au type de réponse lors de l'épreuve de perfusion calcique. A la suite de ces travaux, ROYER et Coll. (69)-(72) proposent une classification des rachitismes vitamino-résistants idiopathiques, actuellement admise par la majorité des auteurs.

Pour ROYER, les rachitismes vitamino-résistants se définissent :

- 1° Par l'absence de Carence en vitamine D,
- 2° Par la découverte éventuelle d'une cause rénale ou digestive,

- 3° Par l'absence de réponse des signes cliniques, radiologiques et biologiques aux doses physiologiques de vitamine D,
- 4° Par la survenue d'une rechute à l'arrêt d'un traitement capable d'améliorer le rachitisme.

Permettant ainsi de différencier trois groupes de RVP

- 1° Les rachitismes VR d'Origine digestive,
- 2° Les RVR d'Origine rénale,
- 3° Les RVR idiopathiques au sein desquels on distingue 4 types :
 - le type I : RVR hypophosphatémique familial,
 - le type II : RVR pseudo-carentiel hypophosphatémique et normocalcémique,
 - le type III : RVR pseudo-carentiel familial hypocalcémique de PRADER,
 - le type IV : RVR ostéomalacique à début tardif de Mc CANCE.

A propos de deux observations personnelles de RVR pseudo-carentiel familial hypocalcémique et de 31 observations retrouvées dans la littérature, nous voudrions essayer d'établir les critères de diagnostic de cette forme rare de rachitisme, préciser la place de cette maladie au sein des autres types de rachitisme et évoquer les problèmes nosologiques et pathogéniques qu'elle soulève.

CHAPITRE I

=====

OBSERVATIONS PERSONNELLES :

1ère Observation.

Thierry B.. né le 30 Septembre 1960.

1° Antécédents héréditaires :

- père âgé de 39 ans, en bonne santé, taille 182 cm,
- mère âgée de 32 ans, en bonne santé, taille 164 cm,
- les arrières grands-parents de la mère et du père étaient cousins germains,
- une cousine germaine du père (côté paternel) présente une scoliose importante avec petite taille (135 cm) sans déformation des membres, elle a marché à l'âge de 3 ans.

2° Antécédents collatéraux :

- une soeur en bonne santé, née en 1966, ayant marché à 13 mois,
- et une soeur faisant l'objet de la deuxième observation.

3° Antécédents personnels

- enfant né à terme après une grossesse normale avec un poids de naissance de 3600 g, accouchement par le siège, légèrement cyanosé à la naissance l'enfant a crié au bout de quelques minutes
- Alimentation au sein pendant un mois et demi, puis au lait Mont-Blanc, bouillies à partir de 3 mois, légumes à 5 mois, diversification à partir du 6e mois.
- développement psycho-moteur : sourire à 2 mois, premières dents à 5 mois 1/2, entre 5 mois 1/2

et 9 mois, 8 dents, entre 9 mois et 12 mois : rien, entre 12 et 16 mois : 8 dents. L'enfant tient sa tête à 12 mois, ne marche toujours pas à l'âge de 3 ans.

- Maladies et vaccinations : Leiner-Moussus à 1 mois, varicelle à 2 ans. Vaccinations anti-varicelle à 7 mois.

4° Histoire de la maladie :

Il s'agit d'un enfant actuellement âgé de 10 ans dont le début de la maladie remonte à l'âge de 10 mois.

- A cet âge, en effet, l'enfant est vu par le médecin de famille parce qu'il ne tient pas sa tête. Il présente un état général médiocre, pèse 9 kg, et devant l'existence de signes cliniques de rachitisme l'enfant reçoit 4 ampoules de Stérogyl 15, soit 80 mg de vitamine D 2, entre septembre et décembre 1961 plus du calcium per os
- L'enfant est revu à l'âge de 15 mois : il pèse 10 kg et présente toujours des signes cliniques et radiologiques de rachitisme justifiant la prescription de 20 séances d'ultra-violets.
- A l'âge de 18 mois, devant l'aggravation des signes de rachitisme, l'enfant est envoyé en cure héliomarine à l'Hôpital René Sabran de Glens le 21 mars 1962. Il y restera jusqu'en décembre 1963.

A - A l'arrivée à Glens : (Service du Dr ROMAGNY)

L'enfant mesure 73,5 cm, soit - 2,5 D. S. (d'après le C. E. C. D. E. Paris), pèse 9,450 kg, son périmètre crânien est de 50 cm.

Il présente alors :

a) Cliniquement : un retard staturo-pondéral, un rachitisme très important sans déformation nette des membres inférieurs mais avec un chapelet costal, des nouures épiphysaires,

des arcatures des avants bras, une fontanelle antérieure largement ouverte, un front saillant avec un certain degré de scaphocéphalie et ne se tient pas debout. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Il n'y a pas de signe clinique de tétanie et la denture est normale pour l'âge.

b) Radiologiquement : la radiographie pulmonaire est normale. Les radiographies des membres objectivent le rachitisme, la transparence de l'os est augmentée, les corticales sont minces, les noyaux épiphysaires fantomatiques, et il existe, par ailleurs, une fracture de la diaphyse fémorale droite. La radiographie du crâne ne montre pas de signes de craniosténose.

c) Biologiquement il existe :

- une hypophosphorémie : 27 mg/litre (N. = 50 ± 5 mg/litre),
- une hypocalcémie importante à 60 mg/litre (N. = 100 ± 5),
- une augmentation des phosphatases alcalines : 30 U. Bodanski (N. = 1 à 5)

B - Au cours de l'hospitalisation à Glens, puis dans le service du Professeur LARBRE (Hôpital Debrousse).

Le diagnostic de rachitisme vitamino-résistant ne faisant aucun doute (l'enfant ayant reçu, en 18 mois, l'équivalent de 4500 U. I. par jour de Vit. D et 20 séances d'U. V.), une vitaminothérapie massive fut mise en route avec des doses de 2 à 3 mg par jour de Vit. D 2 (tableau I) après qu'un bilan rénal se fût avéré négatif.

Un complément d'examens biologiques permet de constater que ce rachitisme vitamino-résistant s'accompagne :

- d'une hyperaminoacidurie, globale le 21. 08. 1962, et portant plus particulièrement sur la glycine, l'acide glutamique et l'histidine le 19. 02. 63.

- d'un certain degré d'acidose hyperchlorémique avec des taux de chlorémie variant entre 111 et 121 mg/litre et des réserves alcalines entre 36 et 32 Vol. %
- d'une hypocalciurie, de l'ordre de 1,1 mg/kg/24 h,
- d'une phosphaturie moyenne de 12 mg/kg/24 h avec une diminution du taux de réabsorption tubulaire du phosphore à 61,3 %.

Les bilans phosphocalciques pratiqués à 6 reprises à Glens sous différents régimes (normo puis hypocalciques et hyperphosphatés, sans puis avec vitamine D) montrent d'une façon à peu près constante une diminution du coefficient d'utilisation digestive du calcium sans que l'on puisse tirer de conclusion précise quant à l'influence des différents régimes.

C - Evolution et traitement :

L'évolution sur 9 ans avec un traitement comportant une administration quotidienne de vitamine D 2 aux doses moyennes de 40 000 U. I. diminuées à 20 000 U. I. pendant quelques mois au cours de l'année 1965 en raison d'une hypercalciurie puis augmentées jusqu'à 60 000 U. I. en 1969, a permis les constatations suivantes :

a) Sur le plan clinique :

Une reprise de la croissance qui rejoint la courbe normale en septembre 1967. En août 1969, la taille est de 128 Cm et le poids de 27 kg, ce qui est normal pour un enfant de 9 ans.

Il n'existe pas la moindre anomalie morphologique, pas le moindre signe clinique métaphysaire de rachitisme. Le périmètre crânien est de 56 cm avec, toujours, un certain degré de scaphocéphalie. Il existe, en revanche, quelques caries dentaires notées pour la première fois en 1965.

Au point de vue psychique, à 9 ans, l'enfant est en cours élémentaire 2e année (un an de retard).

THIERRY

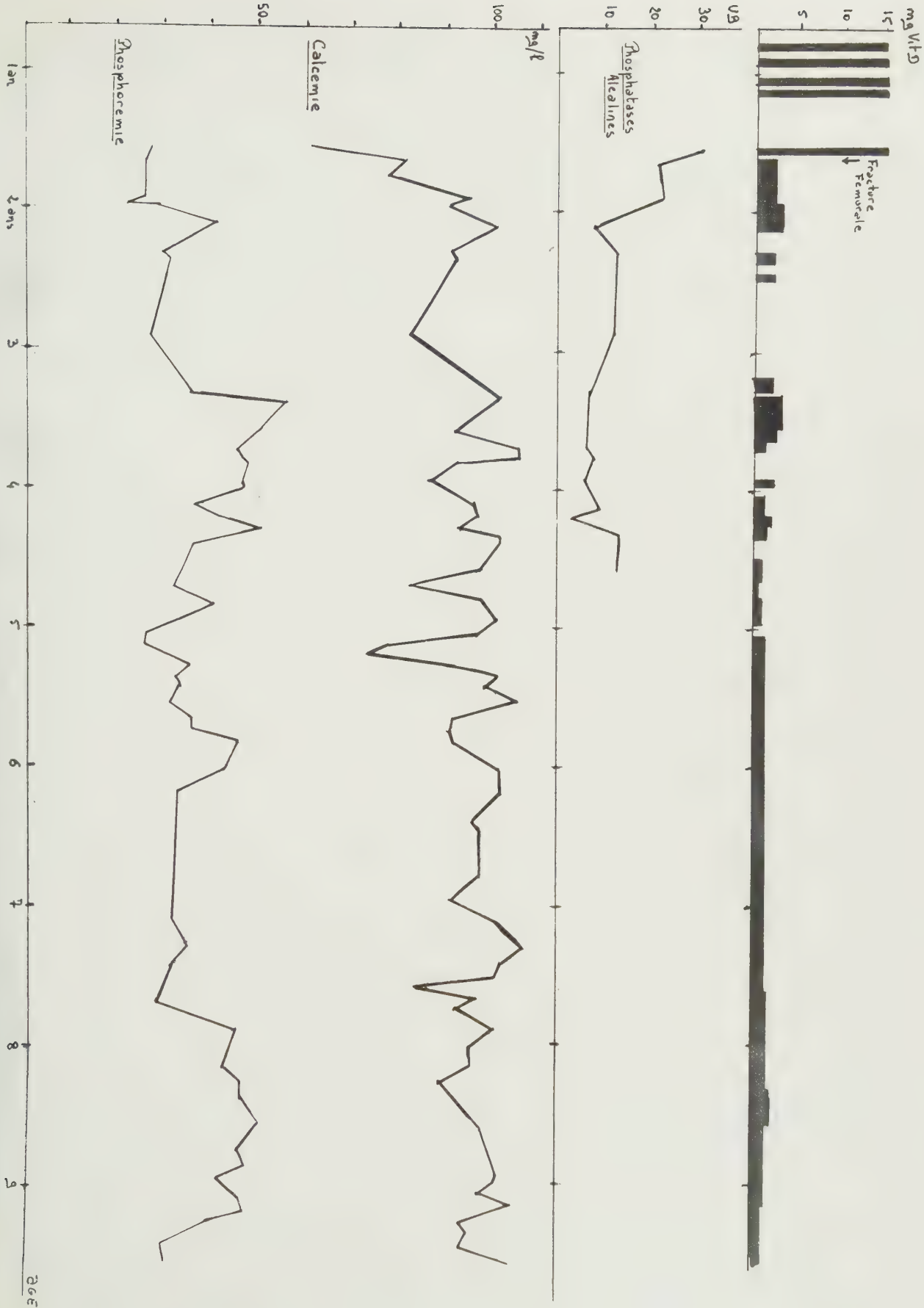
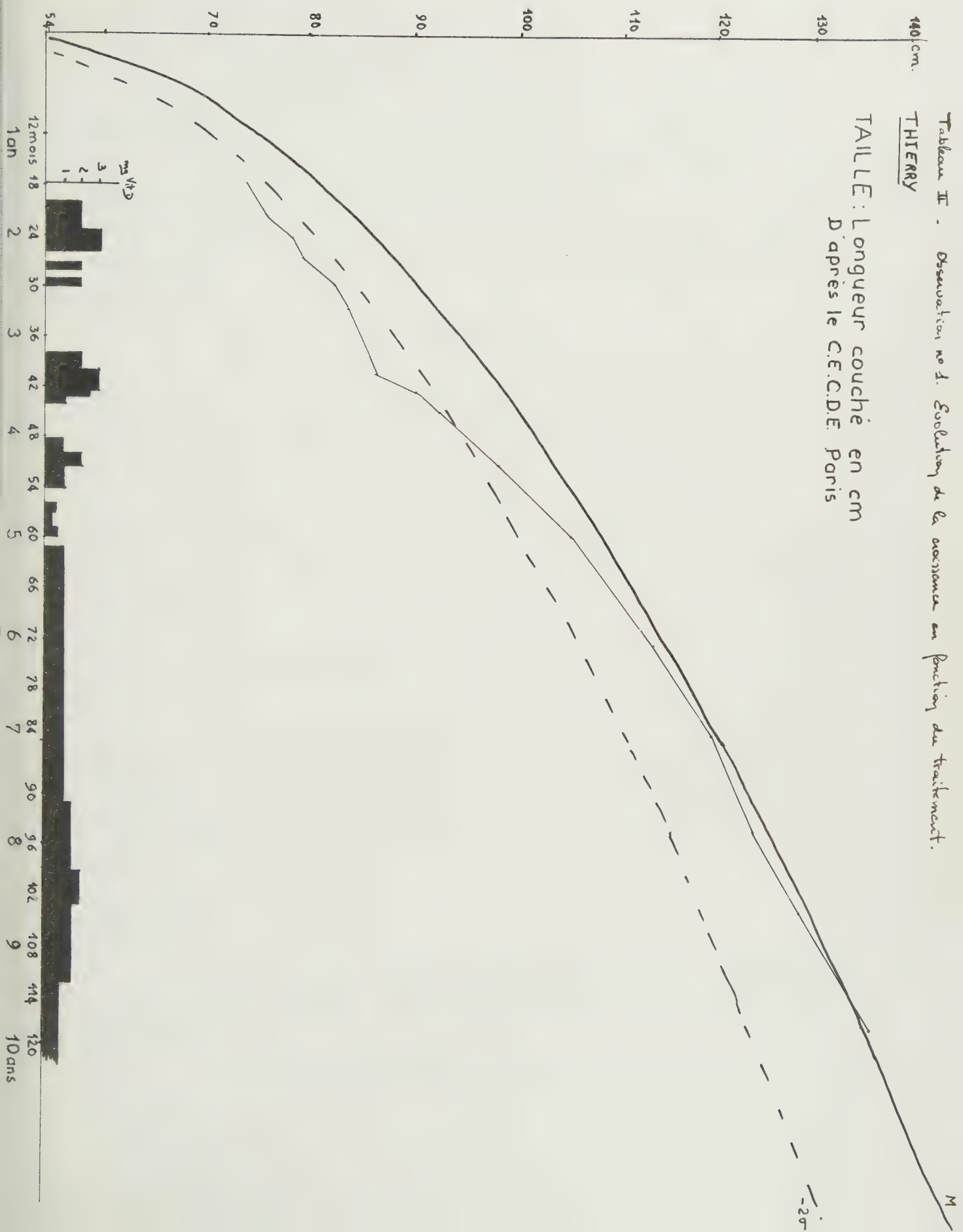


Tableau I - Observation n°1 - Evolution des données biologiques en fonction de la thérapeutique

Tableau II - Observation no 1. Evolution de la croissance en fonction du traitement.

THIERRY

TAILLE: Longueur couché en cm
D'après le C.E.C.D.E. Paris



b) Sur le plan biologique : (tableau I)

On a assisté à une normalisation des phosphatases alcalines en 18 mois de traitement et de la phosphorémie en 6 mois.

Quant à la calcémie, elle se normalisa après 8 mois de traitement mais, tout au long de l'évolution, elle est demeurée assez fluctuante, oscillant entre 105 et 70 mg par litre. Il aura fallu, au total, 13 millions d'unités de vitamine D pour normaliser la biologie.

c) Sur le plan radiologique :

Après une amélioration transitoire, compromise par un arrêt de la vitaminothérapie pendant 6 mois au cours de l'année 1963 (période des bilans), on constate une disparition progressive de tous les signes de rachitisme.

En 1965, il persiste simplement un genu valgum modéré avec coxa vara et une hyperensellure lombaire.

En 1969, tout a disparu. Le redressement des courbures initiales est parfait. Par ailleurs il n'y a pas de signe de néphrocalcinose.

D - Etat actuel :

Aujourd'hui âgé de 10 ans et 5 mois, cet enfant ne présente plus aucun stigmate de rachitisme, sa calcémie est stable entre 92 et 103 mg/litre, ce, grâce à une vitaminothérapie ininterrompue (60 000 à 40 000 U. I./jour) et adaptée en fonction de la valeur de la calciurie et de la calcémie.

EN RESUME :

Il s'agit d'un enfant de 10 ans né de parents consanguins, qui présente un rachitisme vitamino-résistant primitif caractérisé par :

- un début précoce à l'âge de 10 mois,

- une hypotonie musculaire avec tendance fracturaire, déformation des membres et retard staturo-pondéral,
- une hypocalcémie avec hypophosphorémie,
- une hyperaminoacidurie globale avec acidose hyperchlorémique
- une évolution clinique, radiologique et biologique favorable sous vitaminothérapie D à la dose moyenne de 50 000 U. I./j. avec disparition de toutes les déformations osseuses et retour à une taille normale,
- des rechutes lorsque le traitement est interrompu ou la posologie insuffisante, rechutes dont le premier signe est une diminution de la calcémie avec augmentation des phosphatases alcalines.

2e Observation

Laurence B., née le 27 juillet 1968, jeune soeur de Thierry (1ère Observation)

1° Antécédents héréditaires et collatéraux : voir observation précédente.

2° Antécédents personnels :

Enfant né 15 jours avant terme après une grossesse normale avec un poids de naissance de 3 860 g. A présenté un ictère du 2e au 7e jour.

L'alimentation par du lait Alété à comporté l'introduction de farines à 1 mois 1/2, de légumes à 4 mois et de viande à 5 mois 1/2.

Par ailleurs, du Stérogyl, à raison de 20 gouttes par semaines (8 000 U. I.) fut prescrit à partir du 4e mois ; la dose fut portée à 30 gouttes (12 000 U. I.) à partir du 6e mois, ceci à titre prophylactique.

Développement psychomoteur : l'enfant tient sa tête

à 7 mois, se tient assise à 8 mois et debout à 9. Premières dents à 6 mois et premiers mots à 10 mois.

3° Histoire de la maladie

- A l'âge de 6 mois l'enfant est vue par le médecin de famille pour une hypotonie musculaire et parce qu'elle ne tient pas sa tête. C'est à ce moment qu'on augmente à 30 gouttes par semaines la vitaminothérapie avec, en plus, une ampoule de Tonicalcium un jour sur deux.

- A l'âge de 8 mois 1/2 l'enfant est revue par le médecin de famille à l'occasion d'une rhinopharyngite. Il constate alors l'existence de signes cliniques de rachitisme et prescrit 3 ampoules d'Auxergyl D3 à prendre à trois semaines d'intervalle.

- A l'âge de 11 mois l'enfant est vue par le pédiatre à qui avait été confiée la surveillance de Thierry. Il constate alors, chez une enfant un peu grosse l'existence d'un rachitisme cliniquement important avec une hypotonie, un front bombé, des arcatures des membres inférieurs, un discret craniotabes et des nouures épiphysaires. Le bilan radiologique et biologique confirmant un rachitisme évolutif avec hypocalcémie à 63 mg/litre et une phosphorémie à 53 mg/litre, l'enfant reçoit une ampoule de Stérogyl-15 pour être revue un mois plus tard. A ce moment, aucune amélioration radiologique n'est constatée et, sur le plan biologique, la calcémie est toujours basse (63 mg/litre) alors que la phosphorémie est normale (43 mg/l). Devant un tel tableau l'enfant est hospitalisée dans le service du Professeur LARBRE avec le diagnostic de rachitisme vitamino-résistant.

- A l'âge de 1 an l'enfant entre dans le service.

a) A l'examen clinique on retrouve les signes précédemment décrits. Au point de vue dentition, 8 incisives sont présentes et normales. Il n'y a pas de retard staturo-pondéral.

b) Sur le plan biologique, on obtient une confirmation de l'hypocalcémie (70 et 66 mg/l) alors que la phosphorémie est normale (47 à 40,5 mg/l) et les phosphatases alcalines très augmentées (23,7 et 28,4 U. B.)

On trouve également un certain degré d'acidose hyperchlorémique :

Chlorémies à 112 et 118 mEq/litre pour des réserves alcalines de 36 et 30 vo 1 %

Au point de vue urinaire il n'y a ni sucre ni albumine mais les calciuries sont basses (0,43 et 0,68 mg/kg/24 h) alors que les phosphaturies sont plutôt augmentées (13,8 et 22,8 mg/kg/24 h)

c) Les explorations dynamiques ont comporté :

1 - Des bilans calciques : leur interprétation a été gênée par le régime sans lait (diarrhée récente) très pauvre en calcium qui a été établi au cours de la période témoin avant vitamine D. Au cours de cette période l'absorption digestive du calcium est basse 19 % et celle du phosphore normale. Sous vitamine D (15 mg en 3 jours) l'absorption calcique s'élève légèrement surtout du 5ème au 10ème jour au cours de la 3ème période (coefficient d'utilisation digestive du calcium, 62 % et celui du phosphore, 86 %. On note donc un effet favorable de cette dose de vitamine D mais certainement beaucoup moins marqué qu'il n'aurait été en cas de rachitisme carentiel banal.

2 - L'épreuve de perfusion calcique (500 mg/m²/3 h) a montré un pourcentage de fixation de calcium de 80 %. Malheureusement cette épreuve ne permet pas le calcul de la réabsorption tubulaire du phosphore car certains dosages de la créatinine se sont égarés !

4° Evolution et traitement : (tableau III et IV)

- Après trois mois de traitement par 2 mg/jour de Vit. D 2.

De très gros progrès sont notés sur le plan clinique puisque l'enfant se lève seule, essaie de faire quelques pas avec une aide, il persiste néanmoins une hypotonie importante et des déformations, surtout aux membres inférieurs.

Biologiquement la calcémie s'est normalisée.

Radiologiquement l'apposition calcique est franche donnant un aspect de rachitisme en voie de guérison.

- Après 6 mois de traitement, la dose de Vit. D ayant été réduite à 1,5 mg/jour en raison d'un épisode d'hypercalcémie avec hypercalciurie.

L'enfant se lève et marche seule, elle n'est presque plus hypotonique.

La calcémie qui était montée à 110 mg/litre est redevenue normale.

Radiologiquement la reconstitution osseuse se poursuit mais les arcatures tibiales sont toujours importantes.

- Après 10 mois de traitement :

L'évolution clinique est toujours favorable.

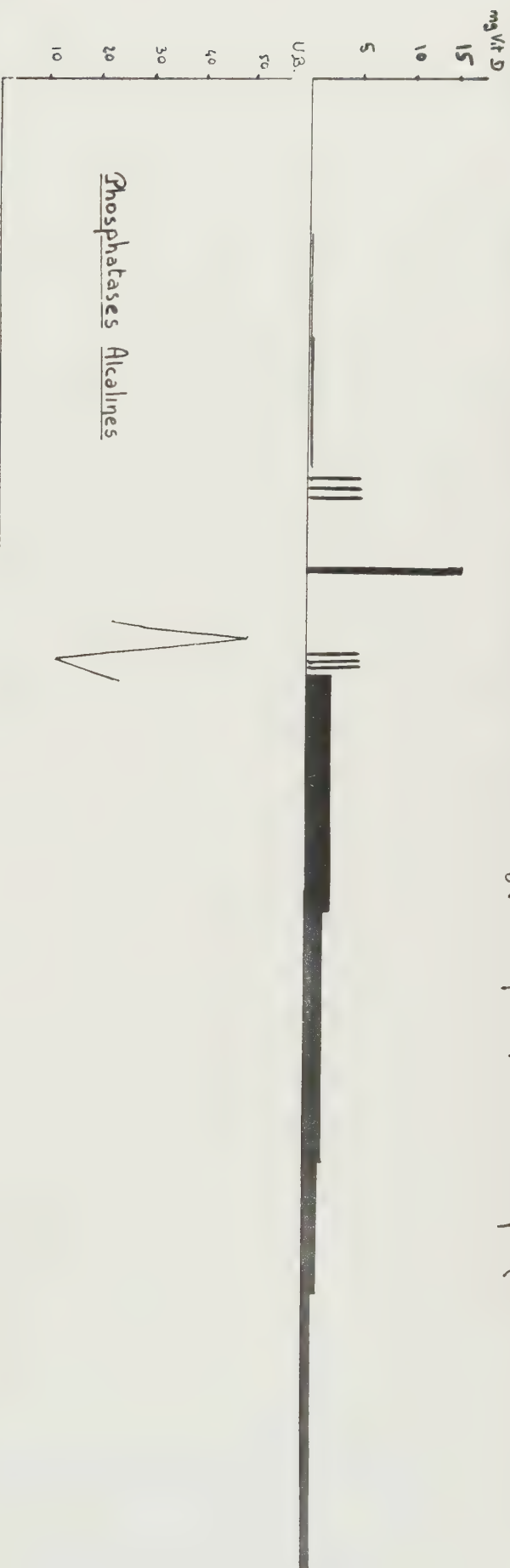
La calcémie reste aux environs de 102 mg/litre mais la calciurie restant élevée (4,3 mg/24 h) la posologie de la vit. D-2 est abaissée à 1,25 puis 0,75 mg/jour.

Il n'y a pas de néphrocalcinose.

- Après 16 mois de traitement, cette enfant, actuellement âgée de 2 ans, 4 mois présente un bilan clinique, biologique et radiologique normal. Sa taille est normale pour l'âge ainsi que sa denture. Elle continue à prendre chaque jour 0,50 mg de Vit. D-2, soit 20 000 U. I., avec surveillance mensuelle de la calcémie et de la calciurie.

Au point de vue thérapeutique, il fut décidé d'associer à la vitamine D, 1/2 comprimé par jour de phosphore, ce qui fut fait pendant 8 mois puis interrompu parce que, d'une part l'enfant acceptait mal ce médicament et que, d'autre part, l'amélioration escomptée n'était pas évidente.

- Tableau III . Observation no 2 . Evolution des données biologiques en fonction de la thérapeutique .



LAURENCE

TAILLE Longueur couché en cm
D'après le C.E.C.D.E. Paris

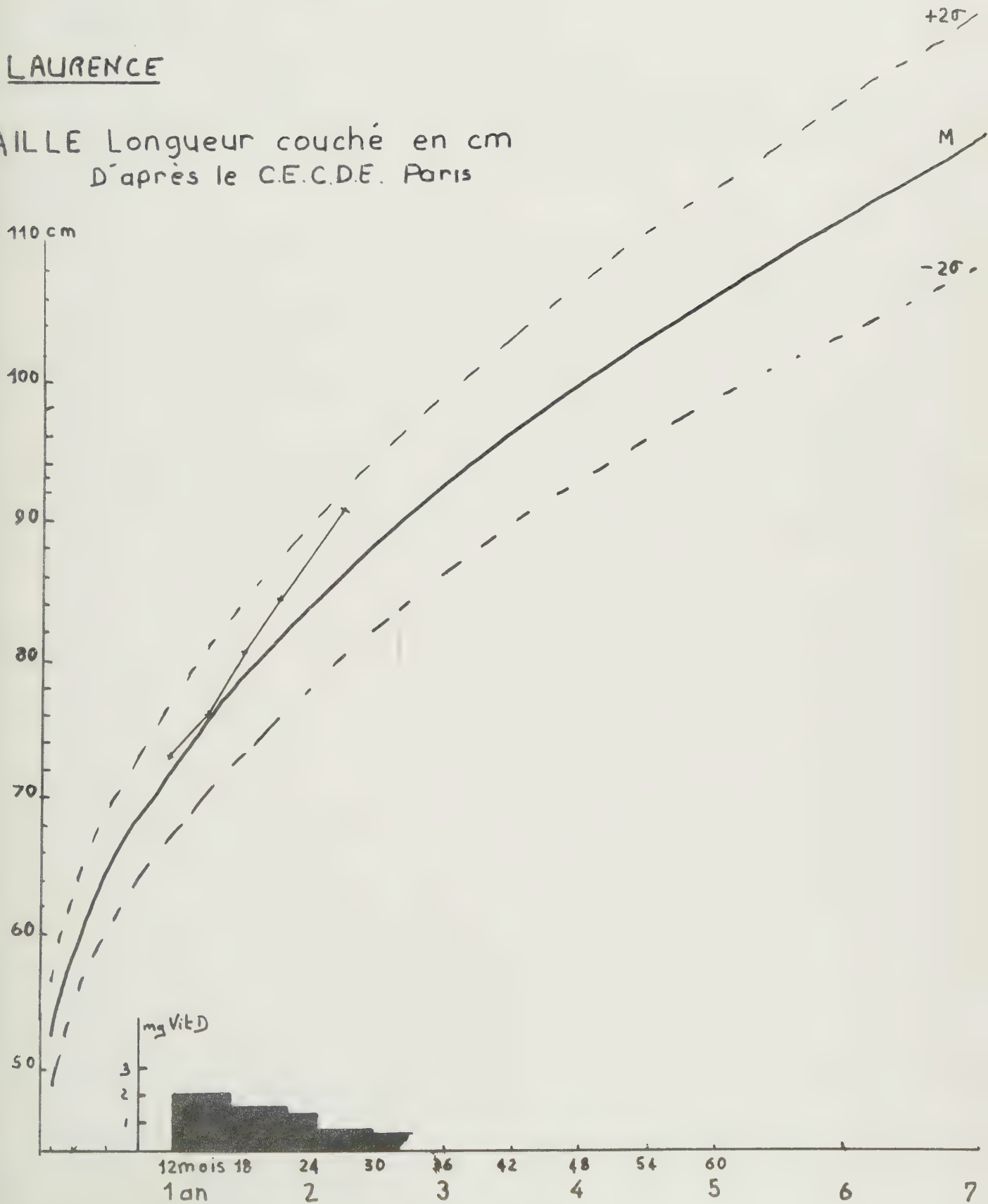


Tableau IV - Observation n°2 - Evolution de la croissance en fonction du traitement.

EN RESUME :

Il s'agit de la jeune soeur du malade précédent, âgée de 2 ans 1/2. Cette malade, troisième enfant d'une fratrie de trois, présente un Rachitisme vitamino-résistant primitif caractérisé par :

- Un début précoce à l'âge de 8 mois 1/2,
- Une hypotonie musculaire avec déformation des membres,
- Une hypocalcémie avec phosphorémie normale,
- Une acidose hyperchlorémique,
- Une évolution favorable, nette après 3 mois de traitement par 80 000 U. I./Jour de Vit. D réduit les mois suivants à 60 000 U.I./Jour puis à 20 000 U.I. Avec un tel traitement, la normalisation biologique et radiologique est complète, les déformations osseuses s'estompent et la croissance est normale.

CHAPITRE II

=====

LES OBSERVATIONS

DE LA LITTERATURE

OBSERVATIONS DE PRADER ET COLL. (32) - (67)

OBSERVATION n° 1

=====

Cas n° 1 S.. Rudiger : garçon né le 26 septembre 1941 (68)(32)

1) Antécédents

Il s'agit d'un enfant unique né de parents consanguins (cousins germains) ne présentant aucun trouble dysmorphique ou biologique.

2) Histoire de la maladie

C'est à l'âge de trois mois que les premiers signes de rachitisme furent notés et à l'âge de un an et demi que fut constaté le caractère vitamino-résistant de ce rachitisme.

Dès l'âge de 1 an 1/2, une vitaminothérapie massive fut entreprise qui permit, d'une part de corriger la calcémie qui était basse (70 mg/l) et d'autre part de faire disparaître les signes cliniques et radiologiques de rachitisme.

3) Evolution

a) A l'âge de 14 ans, un bilan est pratiqué alors que le malade reçoit chaque jour 2,5 mg d' A T 10, il montre :

- un enfant vigoureux présentant toujours un retard de taille de 2 ans environ (148 cm). Il n'y a pas de déformations osseuses en dehors d'une légère coxa-vara.

- radiologiquement la persistance de signes discrets mais indiscutables de rachitisme.

- biologiquement : la calcémie est à 90 mg/l, la phosphorémie à 40 mg/l, les phosphatases alcalines à 14,7 UB.

Il existe une hyperchlorémie à 111 mEq/l ainsi qu'une hyper-aminoacidurie.

Par ailleurs des altérations de l'émail dentaire affectent les incisives et les canines définitives.

b) A l'âge de 17 ans, une interruption du traitement est suivie d'une rechute marquée par l'apparition de douleurs articulaires et par une hypocalcémie à 70 mg/l.

c) A l'âge de 21 ans, la thérapeutique est modifiée, alors que le malade recevait 1 mg/j d'A T 10 il ne reçoit plus qu'une seule dose mensuelle de vit. D.

d) A l'âge de 25 ans il présente une rechute biologique avec hypocalcémie modérée et fatigabilité anormale lors des marches prolongées. L'année suivante, des douleurs costales apparaissent, la calcémie est à 69 mg/l, la phosphorémie à 34 mg/l et les radiographies osseuses confirment la rechute. Un mois après la reprise d'une vitamino-thérapie quotidienne par 2 mg d' A T 10 par jour tous les signes ont disparu.

e) Le bilan pratiqué à l'âge de 27 ans se révèle :

- cliniquement satisfaisant : absence de déformations et taille normale
- radiologiquement très satisfaisant
- mais biologiquement, la calcémie est toujours basse (78 mg/l) ainsi que la phosphorémie (36 mg/l) et les phosphatases alcalines élevées (104 UKA). Il existe une hyperaminoacidurie modérée.

En fonction de ces données, le malade est mis à la DHT= 53 000 UI/j pendant 6 mois puis 80 000 UI/j.

f) A l'âge de 28 ans, la calcémie est à 90 mg/l, la phosphorémie à 32 mg/l et les phosphatases alcalines à 66 UKA.

OBSERVATION n° 2

=====

Cas n° 2 Sabas R.. né le 9 mai 1960 (32) (67)

Enfant unique de parents mexicains.

1) Antécédents familiaux : les parents sont en bonne santé, sans troubles morphologiques ni biologiques. Il n'y a pas de notion de consanguinité mais l'étude de l'arbre généalogique de la mère permet les constatations suivantes :

1° Parmi les 6 frères et soeurs de la mère :

- un frère présente un RVR et fait l'objet de l'Obs. 3

- un autre frère est mort à l'âge de 2 ans et présentait parait-il des symptômes analogues.

2° Parmi les 7 cousins germains de la mère, deux présentent un rachitisme vitamino-résistant et font l'objet des OBS. 4 et 5.

2) Antécédents personnels : Développement normal jusqu'à l'âge de 8 mois, prophylaxie antirachitique par 2 000 UI de Vit. D/j. soit 400 000 UI au total à la date de l'hospitalisation.

3) La première hospitalisation a lieu à l'âge de 8 mois pour convulsions ; l'enfant présente alors :

1° Cliniquement : un bon aspect général, des signes de rachitisme : cranio-tabes, chapelet costal, nouures épiphy-saires et des signes de spasmophilie.

Au cours de l'examen clinique, il présente une crise tétanique typique immédiatement traitée par du gluconate de calcium IV et du phénobarbital.

2° Radiologiquement : d'importants signes de rachitisme évolutif.

3° Biologiquement : calcémie : 69 mg/l, Phosphorémie 35 mg/l PA élevées.

Dans les urines : hypocalciurie, clearance du phosphore élevée,

animoacidurie globale importante.

L'enfant reçoit 15 mg de Vit. D hydrosoluble 14 puis 2 semaines plus tard la même dose. Bien que cette thérapeutique soit restée sans effet tant sur les signes radiologiques de rachitisme que sur les signes de tétanie, l'enfant est retiré par sa famille.

4) Un mois après la 1ère prise de Vit. D l'enfant est revu en consultation : amélioration clinique et radiologique mais la calcémie reste basse et les PA élevées.

5) Peu de temps après, nouvelle hospitalisation pour convulsions

1- Radiologiquement : légère amélioration

2- Biologiquement : pas d'amélioration

L'enfant reçoit pour la 3e fois 15 mg de Vit. D, quelques jours plus tard 15 mg de DHT IM en raison de nouvelles convulsions ; les signes de tétanie disparaissent alors que l'hypocalcémie persiste.

A partir de cette époque l'enfant reçoit quotidiennement de la Vit. D per os : 80 000 UI (2mg) pendant 6 semaines, puis 50 000 UI (1,25 mg). L'évolution est alors favorable à l'exception d'une crise convulsive hyperthermique avec calcémie normale. La croissance est bonne et le rachitisme semble guéri.

6) A l'âge de 13 mois : poids et taille normaux, 8 dents sans anomalies, marche seul, pas de déformations des membres.

Toutes les données biologiques sont normalisées à l'exception de la clearance phosphorée qui reste un peu élevée.

Comme l'enfant ne présente aucun signe clinique ou biologique d'intoxication par la Vit. D le traitement est poursuivi à raison de 50 000 UI/j de Vit. D₃.

7) Depuis l'âge de 14 mois, l'enfant qui est retourné au Mexique avec ses parents continue son traitement, la dose de Vit. D a été réduite à 20 000 UI/j depuis mars 1962.

On sait actuellement que cet enfant âgé aujourd'hui de 10 ans présente une croissance staturo-pondérale normale, n'a aucune déformation osseuse, grâce à une thérapeutique ininterrompue n'a jamais présenté de rechute de son rachitisme, ni clinique, ni radiologique ni biologique et que son niveau intellectuel est normal.

On sait d'autre part que deux frères et deux soeurs sont nés dans la famille et que le dernier né, un garçon (né en octobre 1968) a présenté à l'âge de 6 mois des signes de tétanie. Il semble bien qu'il soit lui aussi atteint de rachitisme vitamino-résistant hypocalcémique.

OBSERVATION n° 3

=====

Cas n° 3 (67)

Il s'agit d'un garçon né en 1947, oncle du côté maternel de Sabas (Obs. n° 2).

On sait qu'il a présenté dès l'âge de 8 mois des crises convulsives liées à une hypocalcémie. Il présentait par ailleurs d'importants signes cliniques de rachitisme ainsi qu'une stéathorrhée. De fortes doses de Vit. D furent nécessaires pour améliorer ces troubles.

Le malade a été revu ultérieurement : à l'âge de 9 ans, il présentait un retard staturo pondéral avec des déformations des membres et des signes de tétanie.

Biologiquement : une hypocalcémie à 62 mg/l, phosphorémie 40 mg/l, PA augmentées étaient notées. Il fut traité par 1 mg/j de U. T. D.

Revu à l'âge de 13 ans, sa taille est de 124 cm, la calcémie : 78 mg/l, phosphorémie 48 mg/l. Sa vitaminothérapie est portée à 7 mg/j de Vit. D qui permettront de normaliser la calcémie 86 mg/l puis 105 mg/l

OBSERVATION n° 4

=====

Cas n° 4 (67)

Il s'agit d'une petite fille née en 1945, cousine germaine de la mère de Sabas (Obs. n° 2) et du cas n° 3 (obs. n° 3).

Vue pour la première fois à l'âge de 10 ans, avec un retard de taille, des déformations des membres, des signes de tétanie, la reconstitution de son histoire clinique permet de faire remonter à l'âge de 8 mois le début de sa maladie. Elle présentait effectivement à 8 mois des convulsions hypocalcémiques et un rachitisme qui fut traité par de fortes doses de Vit. D.

Traitée par 1 mg Vit. D par jour, la calcémie se stabilise à 82 mg/l avec une phosphorémie à 30 mg/l. 7 mg par jour de Vit. D furent nécessaires pour normaliser la calcémie. A l'âge de 15 ans, cette malade mesure 135 cm et poursuit son traitement quotidien.

OBSERVATION n° 5

=====

Cas n° 5 (67)

Garçon né en 1950, jeune frère du cas n° 4 (Obs. n°4)

Le début de sa maladie se situe également à l'âge de 8 mois par des crises convulsives hypocalcémiques avec rachitisme vitamino-résistant. A l'âge de 5 ans, il présente un retard staturo-pondéral et des signes de tétanie, la calcémie sous 1 mg/j de Vit. D est à 61 mg/l, phosphorémie 47 mg/l.

La dose de vit. D est aujourd'hui 7 mg/j. Revu à l'âge de 9 ans 1/2 il mesure 128 cm, la calcémie est à 111 mg/l et la phosphorémie 61 mg/l.

OBSERVATION n° 6

=====

Cas n° 6 Daniela T.. née le 24 Janvier 1966 (32)

1° Antécédents familiaux :

1ère enfant de parents italiens cousins germains, de taille normale, sans signes cliniques ni biologiques de rachitisme et sans déformation osseuse.

Le 2ème enfant de la famille fait l'objet de l'Obs. n° 7.

2° Antécédents personnels :

Grossesse normale, accouchement normal, développement psychomoteur normal dans la 1ère année. Ses premiers signes de rachitisme sont notés à l'âge de 11 mois et l'enfant reçoit 1,4 U d'unités de Vit. D en 5 mois.

Devant l'échec du traitement et l'apparition d'un retard psychomoteur l'enfant est hospitalisé à l'âge de 16 mois.

3° Lors de l'hospitalisation du 5 mai au 28 octobre 1967

a - Sur le plan clinique

- retard staturo pondéral de - 3 DS, âge osseux de 10 mois

- une importante hypotonie musculaire, l'enfant ne peut pas se tenir debout

- des signes de rachitisme = craniotabès, chapelet costal, cyphose dorso-lombaire, nouures épiphysaires, sans déformation importante des membres, 4 dents sont présentes et saines Il n'y a pas de signes de spasmophilie.

b - sur le plan radiologique : il existe un important rachitisme évolutif avec forte déminéralisation de l'ensemble

du squelette, aspect mince et lamellaire des corticules des os longs, fissures de Milkman, décalcification des métaphyses des os longs qui ont un aspect flou et en cupule.

Atrophie corticale avec érosion sous périostée au niveau des os des doigts.

c - sur le plan biologique : calcémie 66 mg/l.

phosphorémie 54 mg/l, magnesémie 19 mg/l, phosphatases alcalines 690 UKA, calciurie 0,2 mg/kg/24 h, phosphaturie 16 mg/kg/24 h hyperaminoacidurie globale, clearance du phosphore 7,4 ml/mn/1,73 m² TRP = 92,1 %

Traitement :

Après une première période de 3 semaines avec 10 000 U de Vit. D₃ par jour per os et devant l'absence d'amélioration clinique, biologique et radiologique du rachitisme l'enfant fut traité par 40 000 U de Vit. D₃ par jour.

Au bout de 1 mois une amélioration progressive se dessine et une normalisation complète des données biochimiques est obtenue au bout de 4 mois, après administration au total de 5 670 000 U de Vit. D.

4° Evolution :

- Après 5 mois de traitement l'importante déminéralisation de la structure osseuse a disparu. En même temps que se poursuit l'amélioration radiologique débute l'amélioration clinique : les signes de rachitisme s'estompent peu à peu, l'hypotonie disparaît si bien que le développement moteur s'améliore, 3 mois après le début du traitement l'enfant peut se tenir debout, deux mois plus tard faire ses premiers pas. La courbe de croissance passe de - 3 DS à la normale.

- A l'âge de 2 ans et 6 mois la thérapeutique fut modifiée : 19 000 U/j de DHT puis 13 000 U/j en raison de l'apparition d'une hypercalcémie 115 mg/l avec baisse de l'appétit,

polyurie et polydipsie.

- A l'âge de 3 ans et 2 mois : l'enfant est en bonne santé et normalement développée pour son âge, sans déformations^{/osseuses} mais il existe au niveau des canines et des molaires des hypoplasies de l'émail dentaire.

Une tentative d'interruption de la thérapeutique s'est soldée dans un délai de deux mois par un début de rechute biologique : PA = 417 UKA, sans modification de la calcémie ni des radiographies.

5° Autres investigations :

I - Epreuve à la parathormone IM : Parathormone Lilly 500 U/m²/ 24 h répartie en 3 injections toutes les 8 heures pendant les 4e et 7e jour.

- Premier test : avant le traitement par la vit. D en phase de rachitisme +++ la parathormone exogène reste sans efficacité sur le taux très bas de la calcémie, la phosphorémie diminue légèrement, la phosphaturie reste inchangée, l'acidoacidurie également.

- Deuxième test : pratiqué sous vit. D alors que la calcémie est normalisée et le rachitisme + : pas d'effet sur la calcémie.

- Troisième test : le rachitisme est guéri, l'acidoacidurie normale : la calcémie normale. On constate une légère augmentation de la calcémie avec chute de la phosphorémie et augmentation de la calciurie.

Le TRP reste inchangé pendant tous les tests.

II - Epreuve de perfusion calcique :

En cours de vitaminothérapie alors que le rachitisme était encore sévère perfusion IV 1 500 mg/m²/12 H à la fin, diminution de la phosphorémie 41 mg/l à 33 mg/l. La calciurie passe

de 1,5 mg/24 h à 54,5 mg/24 h alors que la phosphodiurèse passe de 218 mg/24 h avant à 70 mg puis 9 mg/12 h pendant et après la perfusion.

Légère montée du TRP de 93 % à 98,6 %.

La rétention de 91 % du Ca perfusé, la diminution de la phosphaturie montre la freination parathyroïdienne par la remontée de la calcémie à un taux normal et la considérable "faim de calcium" du squelette (normalement 50 70 % selon Royer S, Habib R, Mathieu H (72))

III - L'étude de l'activité vitaminique D du sérum
sous 40 000 U de vit. D₃

Exploration pour 45 Ca par le Dr Antener : 46,2 U/ml technique (Antener I, Gentil C et Paupe J (2)) normalement chez un enfant non rachitique avec une dose de Vit. D habituellement inférieure à 1 200 U on a des chiffres de l'ordre de 0,2 à 3,5 U/ml.

1997-01-01 to 1997-01-01

OBSERVATION N° 7
=====

Cas n° 7 Laura T.. née le 8 octobre 1967 (32)

Jeune soeur de Daniela (Obs. n° 6) née à terme après une grossesse normale. Jusqu'à l'âge de 2 mois nervosité et vomissements fréquents.

1° A l'âge de 2 mois suspicion de cécité confirmée plus tard par l'ophtalmologiste : amaurose congénitale probablement par dysplasie rétinienne primitive.

En raison de la maladie de sa soeur aînée, Laura fut soigneusement surveillée depuis sa naissance : un premier bilan à l'âge de 2 mois est entièrement normal et l'enfant est mise à un traitement prophylactique habituel : 800 U de Vit. D₃/j.

2° A l'âge de 4 mois de discrets signes de rachitisme sont notés sur les radiographies et un nouveau bilan est pratiqué à 5 mois.

- le poids, la taille, l'âge osseux, le développement psychomoteur sont normaux pour l'âge

- cliniquement il n'y a ni hypotonie musculaire ni signe de spasmophilie mais déjà un craniotabès et un chapelet costal

- les radiographies genoux, poignets confirment le rachitisme débutant

- sur le plan biologique : calcémie 88 mg/l. Magnésémie 18 mg/l. Phosphorémie 43 mg/l Phosphatases alcalines 342 UKA. Calciurie = 0,25 mg/kg/24 h. Phosphaturie 35 mg/kg/24 H. Hyperaminoacidurie généralisée - clearance à la créatinine 124 ml/mn/1,73m² Clearance du phosphore 18,5 ml/mn/1,73 m². TRP = 85,1 %

Compte tenu de ces résultats l'enfant est mise à 10 000 U/j de vit. D

3° A l'âge de 9 mois :

- sur le plan clinique et radiologique ni aggravation ni

amélioration par rapport au bilan précédent

- sur le plan biologique : calcémie 97 mg/l, magnésémie 21 mg/l, phosphorémie 60 mg/l, phosphatases alcalines 258 UKA, Natremie 141 mEq/l, chlorémie 111 mEq/l, réserve alcaline 19,6 mEq/l, PH sanguin 7.38.

Calciurie 0,1 mg/kg/j, phosphaturie 26 mg/kg/j, TRP = 90,5

Aminoacidurie généralisée : épreuve d'acidification urinaire par NH_4Cl normale

La vitaminothérapie est augmentée à 20 000 U/j

4° Evolution ultérieure : à l'âge de 1 an et 5 mois croissance normale et harmonieuse, de discrets signes de rachitisme persistent encore. La normalisation des données biologiques incite à une diminution de la posologie mais celle-ci est suivie dès les deux premiers mois d'un début de récurrence du rachitisme sous la forme d'une augmentation des phosphatases alcalines.

Parmi les investigations pratiquées chez cette malade :

1 - Test à la parathormone IM

a) pratiqué à l'âge de 2 mois : reste sans effet sur la calcémie mais provoque une légère diminution de la phosphorémie et une augmentation de l'aminocidurie.

b) lors du second test à l'âge de 5 mois alors que le rachitisme est cliniquement important et qu'il existe une hypocalcémie, la parathormone est sans effet sur celle-ci.

c) de même lors du 3e test à l'âge de 9 mois sous des doses de 10 000 U/j de Vit. D, en revanche on note une recrudescence de l'aminocidurie.

2 - L'évaluation de l'activité vit. D du sérum

- sous 10 000 U de vit. D/j = 34,8 U/ml

- sous 20 000 U de vit. D/j = 48,1 U/ml.

OBSERVATION n° 8

=====

Cas n° 8 Stéphania U.. née le 9 janvier 1963 (32)

1 - Antécédents héréditaires : parents italiens, de taille moyenne sans déformations osseuses, pas de consanguinité. Deux soeurs plus jeunes sont en Bs. Un oncle, un cousin, une cousine du côté maternel présentent des anomalies osseuses.

2 - Antécédents personnels : grossesse et accouchement sans problèmes. Pas de prophylaxie antirachitique. Position assise à 7 mois, premiers mots à 11 mois.

- à l'âge de 9 mois, présente une première crise comitiale qui sera suivie de nombreuses autres crises et malgré un traitement antiépileptique continu s'installe un retard psychique. Une PEG a même été pratiquée à la recherche d'une cause organique.

- à l'âge de 1 an constatation d'une arcature des membres inférieurs, à 16 mois il présente un rachitisme clinique et radiologique évident et il reçoit 600 000 U de vit. D per os.

- à l'âge de 17 mois le malade est hospitalisé en neurochirurgie pour sa comitialité alors que cliniquement et radiologiquement le rachitisme s'est amélioré, sur le plan biologique, calcémie 99 mg/l ; phosphorémie 55 mg/l ; PA = 3,6 UB.

Deux mois plus tard tout est rentré dans l'ordre ; il reçoit néanmoins 600 000 U de vit. D à 21 puis 24 mois.

3 - Hospitalisation à l'âge de 2 ans et 5 mois :

a) cliniquement il existe un rachitisme avec forte coxa vara bilatérale, nouures épiphysaires, chapelet costal, hypotonie musculaire modérée. Il n'y a pas de signes de spasmophilie ni anomalies de l'émail dentaire.

b) radiologiquement : signes de rachitisme évolutif

c) biologiquement : Calcémie = 83 et 86 mg/l

Phosphorémie 44 et 50 mg/l ; PA = 308 UKA

Na = 141 mEq/l ; Cl = 109 mEq/l ; RA = 20,1 mEq/l ; PH = 7,36.

Urines : calciurie = 0,2 mg/kg/24 h ; Phosphaturie = 25 mg/kg/24 h

TRP = 91 % ; Hyperaminoacidurie généralisée.

Absorption intestinale du xylose normale

Traitement : 20 000 U/j de Vit. D₃ pendant les deux premières semaines puis 10 000 U/j pendant les 3 années suivantes.

4 - Evolution : Trois mois après le début du traitement (2 ans 8 mois) guérison clinique et radiologique du rachitisme ; sur le plan biologique, Ca = 91 P = 52 mg/l mais les PA restent un peu élevées. (117 UKA)

- deux ans plus tard à l'âge de 4 ans 7 mois, tonus musculaire normal, jambes presque droites, aminoacidurie normale.

- à l'âge de 5 ans 2 mois = genu valgum discret, calcémie 91 mg/l ; P = 51 mg/l ; PA = 104 UKA

La vitaminothérapie est interrompue et 11 mois plus tard à l'âge de 6 ans 2 mois on constate une rechute radiologique et biologique. Calcémie 86 mg/l ; hyperaminoacidurie avec une forte élévation d'acide glutamique.

OBSERVATIONS DE STOOP et COLL. Nov. 1967 (79)

OBSERVATION n° 9

=====

Cas N° 1 Eddy, âgé de 30 mois

1 - Antécédents héréditaires

Les parents, non consanguins sont en bonne santé. Le père cependant est de petite taille et ses jambes sont arquées, c'est également le cas de la grand-mère paternelle.

2 - Antécédents personnels :

Naissance à terme après un accouchement et une grossesse sans problèmes.

3 - Histoire de la maladie :

a) Le début de la maladie se situe dans la première année de la vie. L'enfant présente alors un retard statural et des crises convulsives.

Ce n'est qu'à 16 mois qu'il reçoit pour la première fois de la vitamine D à raison de 1 000 puis 1 500 UI/j qui n'empêchent pas une aggravation du rachitisme puisque à l'âge de 18 mois, l'enfant ne marche toujours pas, des fractures spontanées sont découvertes au niveau de la clavicule, de l'humérus et du fémur droits. Sur le plan biologique, il existe une hypocalcémie à 80 mg/l avec augmentation des phosphatases alcalines à 120 UKA.

b) Hospitalisé à l'âge de 30 mois le bilan révèle :

1° Cliniquement : un retard statural de - 4 DS avec hypotonie des 4 membres et signes habituels de rachitisme.

2° Biologiquement : une hypocalcémie à 66 mg/l, phosphorémie 41 mg/l et phosphatases alcalines à 40 UB

Il existe une hyperaminoacidurie et la calciurie est très basse = 0,3 mg/kg/24 h.

3° Les radiographies confirment le rachitisme et son caractère fracturaire.

c) Evolution :

- La vitaminothérapie massive par 10 000 puis 100 000 UI/j de vit. D est nécessaire pour normaliser les données biologiques et radiologiques et pour permettre une reprise d'une croissance normale.

- A une réduction de la posologie succède une rechute biologique.

- En définitive, avec 21 000 UI/j de vit. D l'équilibre biologique est maintenu et la croissance normale.

OBSERVATION N° 10

=====

Cas n° 2 Suzette est âgée de 17 mois.

1 - Antécédents héréditaires et collatéraux.

Ses parents sont consanguins mais en bonne santé, le père est d'une taille légèrement inférieure à la normale.

Un frère plus jeune fait l'objet de l'Observation N° 11

2 - Antécédents personnels :

- naissance à terme après une grossesse normale

- l'alimentation a été équilibrée avec un apport de 600 UI de vitamine D₃/j.

- le développement staturo pondéral et psychique est normal mais le développement moteur est retardé puisqu'à 17 mois l'enfant ne se tient pas assise et ne tient pas sa tête.

3 - Histoire de la maladie :

C'est en raison du retard moteur que l'enfant est hos-

pitalisée à l'âge de 17 mois. Le bilan révèle :

a) sur le plan clinique :

L'état général est bon mais il existe un rachitisme dont témoignent : une fontanelle antérieure largement ouverte, un craniotabès, un chapelet costal et des nouures épiphysaires. Il existe également une hypotonie musculaire importante.

b) sur le plan biologique :

- calcémie : 62 mg/l, phosphorémie 33 mg/l, phosphatases alcalines : 49 UB.

- chlorémie 120 mEq/l avec réserve alcaline 19 mEq/l

- coefficient de réabsorption tubulaire du phosphore

85 %

- hyperaminoacidurie globale

- calciurie faible : 0,5 mg/kg/24 h

c) sur le plan radiologique :

Il existe d'importants signes de rachitisme évolutif

4 - Evolution :

Les hautes doses de vitamine D normalisent en 10 mois les signes biologiques radiologiques et cliniques. Il aura fallu au total 40 millions d'unités de vitamine D.

Après guérison, l'apparition à deux reprises d'une hypercalciurie, nécessite une réduction de la posologie de 60 000 UI/j à 30 000 UI/j de vit. D₃.

Une telle thérapeutique permet le maintien d'un bilan équilibré et une croissance normale.

OBSERVATION N° 11

=====

Cas n° 3 Jaap est le jeune frère de Suzette (Cas n° 2)

1 - Antécédents héréditaires et collatéraux : cf cas n° 2

2 - Antécédents personnels :

Aucune maladie n'est notée dans la première année de vie ; le régime alimentaire est équilibré avec à partir du 5e mois un apport de 1 000 UI/j de vit. D.

A l'âge de 6 mois l'enfant est sur le point de se tenir assis seul.

3 - Histoire de la maladie :

En raison de ses antécédents collatéraux, Jaap est régulièrement surveillé sur les plans clinique, biologique et radiologique.

a) c'est à l'âge de 6 mois qu'apparaissent les premiers signes cliniques de la maladie. En effet une hypotonie généralisée avec régression des acquisitions motrices sont signalées.

b) au point de vue biologique :

1° Dès l'âge de 5 mois une augmentation des phosphatases alcalines est remarquée, elle est plus nette encore à l'âge de 8 mois.

Pendant cette période une hypocalcémie et une hypophosphorémie apparaissent.

2° le bilan biologique à l'âge de 11 mois est le suivant :

- hypocalcémie à 86 mg/l, hypophosphorémie modérée à 30 mg/l, élévation des phosphatases alcalines à 45 UB.
- hypocalciurie
- discrète acidose hyperchlorémique avec hyperaminoacidurie globale, épreuve d'acidification urinaire normale.

c) au point de vue radiologique, il existe à l'âge de 11 mois des signes de rachitisme évolutif.

4 - Evolution

La normalisation des données biologiques fut obtenue en 11 semaines sous l'influence de la vitamine D₃ administrée de

façon quotidienne à raison de 120 000 UI/j pendant 6 semaines, posologie réduite par la suite en raison de l'apparition de signes d'intoxication.

La dose d'entretien fixée à 30 000 UI/j permet une croissance normale.

OBSERVATION N° 12
=====

Cas N° 4 Suzanne est âgée de 10 mois

1 - Il n'y a rien à signaler de particulier dans les antécédents héréditaires et collatéraux. Il s'agit d'une enfant unique de parents indonésiens.

2 - Antécédents personnels :

- l'enfant est née à terme après une grossesse normale
- l'alimentation a été équilibrée avec à partir du 5^e mois un apport de 800 UI/j de vitamine D.

3 - Histoire de la maladie :

A l'âge de 10 mois l'enfant est hospitalisée 14 jours après avoir présenté des crises convulsives.

a) le bilan initial objective :

1° sur le plan clinique

L'état général est bon mais il existe un rachitisme dont témoignent :

- une fontanelle antérieure largement ouverte
- un discret chapelet costal et des nouures épiphysaires
- une hypotonie des 4 membres

2° sur le plan biologique :

- hypocalcémie à 78 mg/l, phosphorémie 48 mg/l,

phosphatases alcalines augmentées : 91 UB.

- discrète acidose avec épreuve d'acidification urinaire par le chlorure d'ammonium normale.

- il existe également une anémie hypochrome.

3° Evolution et traitement :

- l'administration quotidienne de 30 000 UI/j de vit. D₃ associée au gluconate de calcium permet une normalisation biochimique et radiologique en quelques semaines ainsi qu'une amélioration du développement moteur.

- Au bout d'un mois la vitaminothérapie est réduite à 800 UI/j mais la réapparition de l'hypocalcémie nécessite une reprise de la vitaminothérapie massive par 90 000 UI/j.

- la dose d'entretien est finalement fixée à 45 000 UI/j au bout de 4 mois.

OBSERVATIONS de SERENI et COLL. (75)

Elles portent sur une famille de 3 enfants dont les parents, non consanguins, sont en bonne santé.

OBSERVATION n° 13
=====

Cas n° 1 Petite fille vue à l'âge de 22 mois alors qu'elle présentait déjà de graves déformations du squelette liées à un rachitisme évolutif.

1 - Antécédents personnels :

- l'enfant est née à terme après une grossesse et un accouchement sans problème.

- nourrie au sein pendant six mois, l'alimentation est ensuite progressivement diversifiée, avec un apport vitaminique de 2 000 UI/J de vit. D

- la croissance somatique est normale au cours des premiers mois de la vie.

2 - Début clinique :

C'est à partir de l'âge de 6 mois que sont apparues des déformations progressives du squelette.

Cependant ce n'est qu'à 22 mois que l'enfant est hospitalisée

3 - Sur le plan biologique il existe alors :

- une hypocalcémie importante : 70 mg/l

- une hyperphosphorémie modérée : 60 mg/l

- une forte augmentation des phosphatases alcalines :

200 UKA. L'aminoacidurie est normale.

4 - Evolution :

Après plusieurs essais thérapeutiques, la posologie minimale de vit. D nécessaire pour assurer de façon stable une norma-

lisation de la calcémie a été de 50 000 UI/j.

L'enfant a été suivie régulièrement dans les dispensaires puis en raison d'une mauvaise coopération des parents, à deux reprises, la thérapeutique a été réduite puis arrêtée.

Au cours de ces périodes sans traitement sont apparues : une chute rapide de la calcémie, une augmentation des phosphatases alcalines et une fracture pathologique du fémur gauche.

OBSERVATION N° 14
=====

Cas n° 2 : garçon né à terme d'un accouchement eutocique avec un PN = 3 600 g.

Allaité au sein jusqu'au 4e mois puis alimentation équilibrée et diversifiée avec, dès l'âge de 3 mois, 2 000 UI vit. D/j

En dépit de cette prévention, on observe :

1° Biologiquement :

- une diminution progressive de la calcémie qui atteint un taux de 70 mg/l au 11 e mois

- une augmentation de PA au delà de 100 UKA alors que la phosphorémie varie peu.

2° Radiologiquement :

l'existence de graves lésions de rachitisme

3° A l'âge de 12 mois, l'enfant est soumis à des bilans du métabolisme phosphocalcique dans des conditions basales puis sous l'action de diverses concentrations de vit. D per os.

Dans les conditions basales l'étude du métabolisme phosphocalcique met en évidence une grave altération de l'absorption intestinale du calcium : en effet à côté d'une rétention totale de 8 % (taux normal compte tenu de l'âge et de l'apport = 26 % selon Neville PF, Lund J, Morris H and De Luca HF (60)) l'enfant

présentait une excrétion fécale d'environ 90 % (taux normal 60 %)

Par contre, l'absorption du phosphore est restée dans les limites de la normale mais à cause de la présence d'une phosphaturie pathologique (65 % de l'apport par rapport à un taux maximum normal de 37 %), le bilan total a été également dans ce cas, seulement légèrement positif.

L'administration de vit. D aux doses de 10 000 et 20000 UI par jour n'a eu aucune influence particulière. Ce n'est que lorsque le supplément vitaminique a été porté à 30 ou à 50 000 UI/j que le bilan du calcium s'est normalisé.

La dose de 50 000 UI/j a été par conséquent retenue comme correspondant le mieux à un traitement valable. Ce traitement s'est révélé avec le temps comme parfaitement adapté, car, même plusieurs mois après le début du traitement aucune variation pathologique, clinique ou biologique témoignant d'un dosage insuffisant ou excessif n'est intervenu.

OBSERVATION N° 15

=====

Cas N° 3 : garçon né à terme après un accouchement eutocique avec un PN = 3 950 g.

Allaité au sein jusqu'au 4^e mois puis par une alimentation diversifiée.

Par rapport au cas n° 2, ce malade a présenté une chute plus précoce du taux de la calcémie qui s'avéra pathologique dès la fin du 2^e mois de la vie.

A ce moment là, la phosphorémie et les PA étaient encore dans les limites de la normale.

A l'âge de 45 jours, avant que l'administration thérapeutique de vit. D ne fût commencée, alors que le calcium sérique était encore normal, un bilan phospho-calcique fut effectué qui s'avéra nettement pathologique et pratiquement superposable au

cas n° 2, au moins en ce qui concerne le métabolisme du calcium

Chez cet enfant également, on a constaté une excrétion fécale très élevée (81,9 % de l'apport alors que le taux normal maximum est de 61 % - 60 -) avec une rétention totale très basse

Par contre, la situation du métabolisme phosphorique est bien différente à cause de l'absence de phosphaturie élevées alors qu'il existe un léger défaut de l'absorption intestinale du phosphore (67 % taux normal 73 % - 60 -)

Au cours des mois suivants le patient a été traité avec des doses moyennes de vit. D de 50 000 UI/j par la suite le dosage thérapeutique optimal de vit. D a été pour ce sujet de 30 000 UI/j.

Cette dose a permis en effet de maintenir constamment dans les limites de la normale, non seulement le calcium et le phosphore sérique, mais également les phosphatases alcalines.

OBSERVATION de Ph DUVINA et R. BINI - Déc. 1966 (25)

OBSERVATION N° 16

=====

Graziano V., garçon âgé de 3 ans lorsqu'il est hospitalisé pour un très important retard staturo-pondéral et psycho-moteur.

1 - Antécédents familiaux : Il n'y a pas de consanguinité et les parents sont en bonne santé.

2 - Antécédents personnels :

- né à terme après une grossesse normale : il était légèrement cyanosé à la naissance et pesait seulement 2 000 g.

- alimenté au lait féminin pendant 3 mois

- croissance toujours très retardée, 1ère dent à 20 mois

- gastro-entérite à 6 mois

- hospitalisé à l'âge de 1 an pour rachitisme, il fut traité pendant plusieurs semaines par Vit. D dont on ne connaît pas les doses.

3 - Histoire de la maladie :

15 jours avant l'hospitalisation, crises convulsives tonico-cloniques à l'occasion d'une broncho-pneumopathie. Nouvelle crise convulsive la veille de l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service du Pr Angelo Chieffi l'enfant présente

a) cliniquement :

- un important retard staturo-pondéral 68 cm, P = 6 kg

- une hypotonie avec hypotrophie des masses musculaires

- des bosses frontales saillantes, des nouures épiphysaires aux 4 membres ; arcatures des membres inférieurs.

- 8 incisives sont présentes
- anomalies opht. : colobome, strabisme, papille subatrophique et légèrement excavée.

Il présente dans le service deux nouvelles crises convulsives généralisées.

b) biologiquement :

- calcémie 69 mg 0/00
- phosphorémie 25 mg 0/00
- P A 38 UE
- chlorémie 95 mEq/l avec RA 44 vol. %
- hyperaminoacidurie généralisée
- calciurie faible
- phosphaturie 636 mg/kg/24 h

c) signes d'hypocalcémie à l'ECG = allongement QT et onde T pointue.

d) radiologiquement :

- importants signes de rachitisme
- fractures en bois vert des radius droits et des péronnés D et G.
- fractures des 8e et 9e côtes
- l'âge osseux correspond à 1 an 1/2 environ

4 - Evolution :

Devant ce tableau clinique biologique et radiologique de rachitisme grave, vitamino-résistant, l'enfant est mis à une thérapeutique vitaminique à forte dose, puisqu'il recevra 110 000 U de vit. D₂/j pendant les 4 premiers mois de traitement, puis des doses variant entre 40 000 et 12 000 U/j pendant 4 ans. Il y fut associé du gluconate de Ca IV puis per os.

On assiste alors :

a) sur le plan clinique :

- à une très lente amélioration de l'EG, de l'hypotonie, une reprise de poids et de la croissance mais qui resteront

toujours inférieurs aux courbes normales puisqu'à 7 ans l'enfant présente un nanisme harmonieux : 91 cm et 11,5 kg.

- une disparition des crises convulsives mais avec persistance d'un foyer d'ondes lentes pariéto-occipital droit 4 mois après le début du traitement. Normalisation EEG à 7 ans mais il persiste un retard psychique.

Les déformations rachitiques ont continué à évoluer pendant 3 ans malgré la thérapeutique.

b) sur le plan biologique :

- normalisation rapide de la phosphorémie : plus lente de la calcémie et des phosphatases alcalines

- disparition presque totale de l'aminocidurie

- mais on note à plusieurs reprises une chlorémie élevée sans acidose et une azotémie toujours élevée avec densité urinaire basse.

c) sur le plan radiologique :

lente normalisation de la calcification du squelette.

OBSERVATION de V. PEREIRA et S. VERRET : Sept. 1967 (66)

OBSERVATION N° 17

=====

Gaetan S..

garçon né le 27 Janvier 1957 à terme après une grossesse normale avec un poids de naissance de 3 300 g.

1 - Antécédents familiaux :

- les parents sont en bonne santé, non consanguins
- 5 cousins du côté maternel présentent des déformations des membres inférieurs

2 - Antécédents collatéraux :

- une soeur est en bonne santé
- un frère est décédé à l'âge de 16 mois d'une pneumopathie aiguë, il ne marchait pas et présentait un poids et une taille inférieurs à la normale.

3 - Histoire de la maladie :

Débute à l'âge de 8 mois par des crises convulsives généralisées rattachées à un rachitisme qui est alors traité par la vit. D.

En dépit de ce traitement dont on ne connaît pas les modalités exactes, l'enfant continue à présenter des crises convulsives. D'autre part le développement psychomoteur et staturo-pondéral sont de plus en plus retardés, si bien que à l'âge de 3 ans 5 mois, l'enfant est hospitalisé pour la première fois le 2 juin 1960.

Il présente alors :

a) sur le plan clinique :

- un important retard staturo-pondéral

- un important retard psycho-moteur puisqu'il ne marche pas, ne prononce que quelques mots

- au point de vue dentition il ne possède que 2 incisives, la première dent serait apparue à 10 mois et deux dents seraient déjà tombées.

- il existe des déformations en lame de sabre des membres inférieurs déjà notées à l'âge de 2 ans. La fontanelle antérieure est encore perméable.

b) sur le plan biologique :

- calcémie 72 mg 0/00
- phosphorémie 61 mg/ 0/00
- phosphatases alcalines 50,3 UB
- réserve alcaline : 20,3 mEq/l.

c) sur le plan radiologique :

Les radiographies des membres montrent une décalcification diffuse, un défaut de développement des épiphyses et de multiples déformations par pseudo-fractures.

4 - Evolution

Les nombreux dosages pratiqués lors de la 1ère hospitalisation confirment : la constance de l'hypocalcémie, de l'augmentation des PA et la valeur normale de la phosphorémie.

confirment également, compte tenu des antécédents, le caractère vitamino-résistant de ce rachitisme. L'enfant est mis à des doses massives de vit. D mais :

- 11 mois plus tard il est réhospitalisé pour une hypercalcémie 148 mg/l, évoluant depuis deux mois, alors qu'il prend 300 000 U de vit D/j

- trois ans plus tard (Fev. 64), alors qu'il est âgé de 7 ans, il est de nouveau hospitalisé pour des crises convulsives

- Il pèse alors 12, 580 kg, marche depuis l'âge de 5 ans et parle assez couramment

- mais il présente une rechute clinique et radiologique de son rachitisme.

On n'a pas de renseignements sur les doses prescrites pendant les 3 ans ni sur la façon dont le traitement a été donné par les parents.

L'enfant sort du service avec 50 000 U de vit D/j ce qui ne l'empêche pas d'être réhospitalisé 2 ans plus tard (Janvier 66) pour crises convulsives.

Le traitement a été interrompu par les parents depuis 4 ou 5 mois.

a) cliniquement :

- poids 14,360 kg, taille 102,5 cm
- marche en canard, parle couramment
- 7 dents de petite taille et de couleur jaunâtre sont présentes
- légère scoliose dorsolombaire, déformation importante avec arcatures des membres inférieurs

b) sur le plan biologique :

de nombreuses explorations furent alors pratiquées objectivant :

- la constante hypocalcémie
- phosphorémie normale
- phosphatases alcalines élevées
- calciurie basse, phosphaturie élevée
- clearance et taux de réabsorption du phosphore

≈ N

- aminoacidurie normale

Fonctions rénales normales. Pas de malabsorption digestive.

c) sur le plan radiologique :

- UIV normale
- radiographies des membres : les signes de rachitisme sont encore présents

d) la PBR : présence de quelques foyers de sclérose interstitielle avec atrophie tubulaire et par endroit, cicatrices scléreuses de glomérules.

On note en outre de multiples petites concrétions calcaires disséminées dans le tissu interstitiel.

Le malade est mis à une dose d'entretien de 50 000 UI de vit. D et un dernier bilan fait en 1967 à l'âge de 10 ans est satisfaisant.

OBSERVATION N° 18

=====

Cas rapporté par WILKINSON 1955 (67) (21)

Cet auteur rapporte le cas d'une petite fille née de parents consanguins qui à l'âge de 9 mois présente un rachitisme majeur avec une hypotonie importante avec difficultés respiratoires ayant nécessité une respiration assistée jusqu'à consolidation osseuse.

Sur le plan biologique elle présentait une hypocalcémie 66 mg/l et 57 mg/l avec des phosphorémies à 43 mg/l et 23 mg/l avant traitement : elle présentait également une hyperaminoacidurie généralisée. Une vitaminothérapie D massive par 50 000 U/j a permis une guérison clinique et biologique sans séquelle du rachitisme.

OBSERVATION N° 19

=====

Cas rapporté par SUSTER P., JUSTA V., PAALA (80) 1970

L G = Jeune garçon de 3 ans 1/2 né et vivant à Honduras

1 - Antécédents héréditaires :

Parents consanguins de taille et de morphologie normales.

Trois des parents du côté paternel présentent une petite taille et des déformations osseuses.

Le malade a deux frères en bonne santé

2 - Antécédents personnels :

Né à terme après une grossesse normale, développement normal jusqu'au 4^e mois où est notée une diminution de l'activité motrice et une irritabilité nocturne.

A neuf mois le retard moteur est net, des déformations des 4 membres apparaissent ainsi qu'une fracture spontanée de l'avant-bras gauche.

A deux ans, il est incapable de marcher

3 - Première hospitalisation au Honduras à l'âge de 2 ans pour rachitisme, biologiquement il existe une hypocalcémie 85 mg/l phosphatases alcalines 40 UB.

Il reçoit 600 000 Unités de vit. D en 8 semaines avec un apport calcique puis de petites doses quotidiennes de vit. D

Après une amélioration transitoire clinique et radiologique, le rachitisme s'aggrave et l'enfant est réhospitalisé.

4 - Nouvelle hospitalisation :

L'enfant est alors âgé de 2 ans 1/2 ; pèse 10 kg (-3 DS) et mesure 72 cm (- 4 DS), il ne peut pas marcher, présente une hypotonie importante, des déformations des 4 membres, une lordose un chapelet costal, des nouures épiphysaires aux poignets et chevilles, la fontanelle est largement perméable.

Par ailleurs, sur le plan dentaire : les 2 incisives centrales supérieures sont déjà tombées, les autres dents de lait présentent des anomalies portant sur la dentine. Sur les radiographies les chambres pulpaire et les canaux pulpaire sont anormalement larges et les bourgeons des dents définitives apparaissent normalement calcifiées pour l'âge de l'évolution.

- les radiographies osseuses confirment le rachitisme évolutif

- sur le plan biologique :

calcémie 74 mg/l, phosphorémie 29 mg/l, phosphatases alcalines 300 UKA, natrémie 140 mEq/l, chlorémie 105 mEq/l, tré-

serve alcaline 21 mEq/l. Dans les urines hyperaminoacidurie généralisée TRP = 79 % (N = 85 %)

5 - Evolution :

L'enfant est mis à la vitaminothérapie D = 10 000 UI vit. D per os pendant 8 jours puis 50 000 U/j. Au bout de 4 semaines un bilan radiologique et biologique ne montre aucune amélioration.

On ajoute alors au traitement 80 ml/j de soluté de sel de phosphore pendant 1 mois sans résultat.

La vitaminothérapie est alors portée à 200 000 U/j et le phosphore interrompu,

4 semaines plus tard : calcémie 101 mg/l et phosphorémie 50 mg/l ; PA = 206 UKA

Le traitement est alors poursuivi à raison de 150 000 U/j. L'état clinique s'améliore progressivement, le tonus musculaire se normalise, bientôt l'enfant est capable de marcher seul. Le développement psychique est normal. Biologiquement, on assiste à une normalisation progressive des phosphatases alcalines et à une disparition de l'hyperaminoacidurie.

Sur les radiographies osseuses : ossification progressive des structures osseuses des régions métaphysaires.

Un an après le début du traitement, l'état général est bon, l'enfant a grandi de 8 cm.

OBSERVATION N° 20

=====

Cas de VAN CREVELD S et ARONS 1949 (84) (85)

Les auteurs rapportent le cas d'un petit garçon seul enfant de parents en bonne santé ayant reçu entre 6 et 10 mois

940 000 U de vit. D à titre prophylactique. Néanmoins, cet enfant présente à l'âge de 14 mois un rachitisme sérieux ; il reçoit alors 4 000 U de vit D₂/j jusqu'à 17 mois plus 18 séances d'UV

1 - Hospitalisé à l'âge de 17 mois cet enfant présente :

a) cliniquement : un rachitisme floride avec cranio-tabes, chapelet costal, nouures épiphysaires, une hypotonie importante avec retard moteur. 8 dents sont présentes et normales. il existe des manifestations tétaniques.

b) radiologiquement : rachitisme évolutif avec fracture du cubitus droit.

c) biologiquement :

- dans le sang : calcémie 52 mg/l, phosphorémie 33 mg/l PA = 32 UB, azotémie normale, réserve alcaline diminuée
- dans les urines, taux d'albumine et de glucose, hyperaminoacidurie généralisée.

En dépit d'une thérapeutique associant pendant 3 mois DHT per os à la dose moyenne de 0,75 mg/j et vit D₂ IM = 320 000 U, plus 8 g/j de gluconate de calcium per os, la calcémie reste basse variant entre 39 mg/l et 77 mg/l avec les phosphatases alcalines 24,5 UB. La dose de vit. D est fixée à 1,5 mg/j et après plusieurs semaines la calcémie atteint 94 mg/L.

Après normalisation de la calcémie, de la phosphorémie, des PA, l'enfant sort de l'hôpital avec pour traitement 1 cuillère à café d'huile de foie de morue par jour.

Un mois et demi plus tard, l'enfant va bien cliniquement, commence à marcher, mais la calcémie est redescendue à 70 mg/l. Il est donc remis à la DHT 0,5 mg/j qui normalise rapidement la calcémie.

2 - Evolution ultérieure :

A deux reprises la DHT est remplacée par 2 000 U/j de vit. D₂ qui semblent aggraver les conditions biologiques et

radiologiques.

Au cours des 5 années suivantes l'enfant fut donc traité uniquement par DHT à la dose moyenne de 1,5 mg/j avec des épisodes d'hypocalcémie lorsque la thérapeutique était interrompue et des épisodes d'hypercalcémie lorsque la posologie était excessive.

OBSERVATION N° 21

=====

Cas rapporté par MATSUDA 1969 (56)

Il s'agit d'un garçon de 11 ans d'origine japonaise présentant des arcatures des membres, des crises convulsives répétées, une hypotonie et un retard psychique.

1 - Antécédents héréditaires et personnels :

- parents en bonne santé non consanguins; pas de notion de rachitisme parmi les ascendants

- enfant unique qui a progressé normalement jusqu'à l'âge de 9 mois ; à cet âge il présente une crise convulsive puis d'autres crises à peu près chaque semaine jusqu'à l'âge de 6 ans. Il reçoit avant l'âge de 1 an 2 000 000 d'U de vit. D.

- à l'âge de 6 ans, un traitement anticonvulsivant est commencé après EEG qui permet un espacement des crises.

2 - Le bilan à l'âge de 11 ans :

- cliniquement : état prépubertaire poids 44 kg ($N = 36,6 \pm 6,3$), taille 151,8 ($N = 144 \pm 7,5$)

niveau intellectuel légèrement inférieur à la normale
l'EEG montre des signes de type grand mal.

- radiologiquement : montre des modifications comparables à celles que l'on observe dans le rachitisme carentiel,

les extrémités distales du radius et du cubitus sont élargies irrégulières concaves. Au niveau du pelvis : coxa vara rachitique bilatérale, aspect fragmenté et irrégulier des parois latérales et des crêtes iliaques. Par ailleurs, il existe une exostose postérieure et médiane au niveau de la métaphyse tibiale gauche. L'âge osseux correspond à l'âge chronologique.

- biologiquement :

calcémie : 75 U 79 mg/l, phosphorémie 30 et 38 mg/l, PA = 125 et 130 UKA.

dans les urines : ni sucre ni albumine. Hyperaminoacidurie généralisée avec une proportion d'hydroxyproline très augmentée par rapport aux sujets du même âge (91).

calciurie = 0,52 mg/kg/24 h. Clearance phosphatée : 12,8 ml/mn/1,73 m²

L'épreuve d'acidification urinaire est normale.

3 - Evolution :

La vit. D administrée à raison de 2 000 U/j pendant une semaine, puis 5 000 U/j la 2^e et 3^e semaine, puis 10 000/j la 4^e semaine, 20 000 U/j la 5^e semaine et 6^e semaine, 50 000 U pendant la 7^e semaine, 200 000 U/j de la 9^e à la 13^e semaine.

La normalisation de la calcémie, phosphorémie, phosphatase alcalines ainsi que la disparition des signes osseux de rachitisme est obtenue après administration d'une dose totale de 7 millions d'unités de vit. D.

4 - Autres explorations :

a) Epreuve de perfusion calcique : 20 mg/kg de gluconate de calcium pendant 4 h. NORDIN et FRASER (61) provoque une augmentation de la calcémie et une diminution marquée de la phosphaturie. Ce qui montre que l'augmentation de la calcémie diminue l'activité parathyroïdienne d'où l'augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphore.

b) Epreuve à la parathormone exogène : par administra-

tion IV de 200 U d'extrait du parathyroïde (ELLSWORTH R. and HOWARD JE (28)) Parathormon Eli Lilly (GERSHBERG H., MARI S., St PAUL H. (40))

Pas de réponse du TRP et de la clearance phosphatée à la parathormone exogène avant Vit. D

Le test fait deux fois avant vit. D montre l'absence de réponse de la calcémie alors que à 2 reprises après 2 000 000 U de vit. D une augmentation de la calcémie est notée.

c) Etude de l'absorption intestinale du calcium :
Etudiée après ingestion de 250 mg de chlorure de calcium contenant 7,5 mc de ^{47}Ca (BHANDARKAR S. D., BLUHM M. M, Mc GREGOR J et NORDIN BEC (9))

Le test fait avant vit. D montre une diminution de l'absorption initiale du calcium.

Après traitement un taux de radioactivité élevé du plasma indique que l'absorption intestinale du calcium est réversible sous l'influence de la vit. D.

d) Etude de l'activité de la lactase intestinale
(CORNBLATH M. et SCHWARTZ R. (18) montre une déficience de celle-ci.

OBSERVATIONS du ZEISEL - 1954 (93) (67)

OBSERVATION N° 22

=====

Cas n° 1 M. A. âgée de 26 ans

Fille aînée d'une famille de 10 enfants dont une autre fille représente le cas n° 2 (Obs. N° 23). Les parents sont en bonne santé, non consanguins ; sans déformation des membres.

Il est difficile de préciser le début exact de la maladie car la malade est vue pour la première fois à l'âge de 26 ans. Cependant le retard de croissance et les déformations semblent être devenus patents vers l'âge de 2 ans.

A l'âge de 5 ans, un traitement antirachitique par UV et huile de foie de morue a été effectué sans résultat.

1 - Cliniquement M. A. présente un nanisme harmonieux, 100 cm taille, 20 kg poids, une coxa vara bilatérale, genu valgum bilatéral. Puberté et caractères sexuels secondaires normaux.

Il existe par ailleurs une syndactylie partielle entre le 1er et le 2e doigt de chaque main.

28 dents sont présentes sans caries. signes de tétanie à l'EMG.

2 - Radiologiquement :

- très importante ostéoporose au niveau de tous les os, forte déviation du rachis, bassin en forme de cœur. Déformation par arcature des os longs, fracture en bois vert du tibia gauche

- légère décalcification de la lamina dura au niveau des alvéoles dentaires.

3 - biologiquement :

hypocalcémie 70 mg/l, phosphorémie 50 mg/l, phosphatases alcalines 85 UKA, hyperaminoacidurie globale, calciurie basse.

Le traitement a consisté en l'injection IM chaque mois d'une dose variant entre 3 et 7 mg de vit. D₃ en sol. huileuse qui permet une augmentation de la calcémie et une diminution très lente des phosphatases alcalines. En six mois 50 mg de vit. D₃ sont administrés. Il faudra 2 ans pour normaliser complètement le taux des phosphatases alcalines.

OBSERVATION N° 23

=====

Cas n° 2 M. I. âgée de 16 ans 1/2

Jeune sœur de M. A. (cas n° 1) le début des manifestations cliniques semble remonter à l'âge de 2 ans par l'apparition des déformations des membres, le seul traitement a consisté en l'administration d'UV et d'huile de foie de morue vers l'âge de 6 ans. Si bien qu'à l'âge de 16 ans 1/2, la malade présente un nanisme (108 cm, poids de 22 kg) et des déformations des membres inférieurs (coxa vara, genu valgum). La puberté et les caractères sexuels sont normaux. La moyenne partie des dents de lait est encore présente sans caries. Il existe des signes de tétanie à l'EMG.

Sur le Plan Radiologique : osteoporose majeure, aspect grignoté, irrégulier des métaphyses surtout au niveau des poignets.

Sur le Plan Biologique : hypocalcémie 70 mg/l, hyperphosphatémie 80mg/l, alcalines 115 UKA, hyperchlorémie, hypocalciurie, hyperaminoacidurie globale.

Comme chez sa sœur aînée, le traitement a consisté en l'injection IM mensuelle de vit D₃ en solution huileuse 3 à 7 mg par injection. Au bout de 8 mois, normalisation des données biologiques, sur les radiographies on peut observer une calcification en bande métaphysaire mais un certain degré d'osteoporose persiste.

Au bout de 2 ans de traitement, très nette amélioration clinique puisque la malade a doublé son poids et présente une poussée de croissance très appréciable.

OBSERVATIONS de BAYER, CARLSON et LINDQUIST (7) (67)

OBSERVATION N° 24

=====

Cas n° 1 : Il s'agit d'une fille âgée de 7 ans 1/2 pesant 19 kg, 7e d'une famille, dont les parents sont en bonne santé et dont un frère représente le cas n° 2

A l'âge de un an elle présentait un rachitisme important traité par de larges doses de vit. D, malgré 15 000 U/j de vit. D elle présente toujours à l'âge de 4 ans des signes de rachitisme. Elle reçoit alors 250 000 U de vit. D au total au cours de son hospitalisation. Les fonctions hépatiques et rénales sont normales y compris l'UIV.

Elle est hospitalisée une dernière fois à l'âge de 7 ans 1/2 en raison de douleurs dans les MI. Elle présente toujours cliniquement et radiologiquement des signes de rachitisme, les examens biologiques révèlent :

- une hypocalcémie à 75 mg/l
- une phosphorémie normale 40 mg/l
- des phosphatases alcalines élevées,

alors qu'elle avait reçu 15 000 U de vit. D par jour durant les 2 ans qui précèdent cette hospitalisation.

Une étude par le P 32 de l'accrétion osseuse fut pratiquée après de fortes doses de vit. D qui montra une accrétion plus importante que chez un sujet normal du même âge.

OBSERVATION N° 25

=====

Cas n° 2 : Il s'agit du frère du cas N° 1, sixième enfant de la famille, âgé de 9 ans, pesant 25 kg.

Il fut hospitalisé pour la 1ere fois à l'âge de 2 ans

pour un rachitisme important. Les fonctions hépatiques, rénales l'UIV étaient normales. Il fut traité par de larges doses de vit. D.

Il fut hospitalisé à l'âge de 5 ans avec un rachitisme marqué qui n'avait pas été guéri par les larges doses de vit. D

A l'âge de 9 ans, il est réhospitalisé pour des douleurs osseuses. Il avait pourtant reçu 15 000 UI/j de vit. au cours de la dernière année précédant l'admission.

Lors de l'admission il est incapable de se tenir debout seul longtemps, et présente des bourrelets épiphysaires au niveau des poignets et chevilles. A la radio toutes les épiphyses présentent des signes marqués de rachitisme. Le laboratoire confirme le diagnostic.

- calcémie 77 mg/l
- phosphorémie 38 mg/l
- phosphatases alcalines 60 UKA

Le test au P 32 fut pratiqué avant et après de fortes doses de vit. D pendant 57 jours ; il montre après traitement une accrétion plus importante que chez le sujet normal.

Les radiographies montrent la persistance des discrets signes métaphysaires de rachitisme.

OBSERVATION N° 26 =====

L'observation rapportée par S. LIEBE (52) (67)

Concerne un enfant de 2 ans 1/2, de sexe masculin dont le père aurait présenté dans la petite enfance des fractures spontanées et dont les examens sanguins révèlent une hypophosphorémie à 20 mg/l et une hypocalcémie à 79 mg/l. Deux autres enfants sont en (BS) ?

Cet enfant a présenté ses premiers signes de rachitisme

à l'âge de 8 mois en dépit d'une alimentation équilibrée et d'un apport de vit. D.

A deux ans et 3 mois, l'enfant présente un important rachitisme clinique, une hypotonie marquée, des crises convulsives. Il présente par ailleurs un retard staturo-pondéral et psychomoteur.

Sur le plan biologique il existe une hypophosphorémie 22 mg/l et une hypocalcémie 83 mg/l et au point de vue radiologique, une importante décalcification squelettique, une fracture du radius gauche et un maximum de signes au niveau des épiphyses des os longs.

En dépit d'une vitaminothérapie D 2 et D 3 per os et IM avec des doses journalières d'environ 10 000 U + UV, aucune amélioration clinique ni biologique ne fut notée.

En revanche, l'état général et psychomoteur s'améliora sensiblement au bout de 1 an de traitement, ses bilans hépatiques, intestinaux, rénaux furent normaux

CAS RAPPORTES PAR BIRTWELL ET COLL. - 1970 - (11)

OBSERVATION N° 27

=====

Cas N° 1

Il s'agit de D. F. malade de race noire, âgé de 29 ans, hospitalisé au Temple University Health Sorenus Center pour des douleurs osseuses au niveau des membres inférieurs avec une fatigabilité anormale à la marche.

Il s'agit du troisième enfant d'une famille de 13, né à terme après une grossesse normale.

L'enfant ne marchant pas à l'âge de 3 ans, le médecin consulté à l'époque constate l'existence d'un rachitisme majeur et le malade est traité par 10 000 UI de vit. D/J jusqu'à l'âge de 4 ans.

Il n'y a pas de renseignements sur les modalités évolutives jusqu'au moment de l'hospitalisation du malade.

Au moment de l'hospitalisation le malade présente un important retard staturo pondéral : taille 150 cm, poids 42,6 kg, d'importantes arcatures des membres, un genu valgum bilatéral, des déformations avec élargissement des régions épiphysaires des os longs. Il n'y a pas de signes cliniques de tétanie.

Sur le plan biologique :

- la calcémie à l'entrée est à 69 mg/l avec un taux moyen de 75 mg/l sur 5 déterminations.

- la phosphorémie moyenne est de 33 mg/l

- les phosphatases alcalines à 16,5 UKA

Le reste du bilan biologique est normal en particulier il n'y a pas d'hyperaminoacidurie.

Sur le plan radiologique :

Les radiographies des os longs montrent un aspect typique de rachitisme évolutif.

Le traitement vitaminique D fut instauré à raison de 150 000 U/J de vit. D2 qui permirent la normalisation de la calcémie et une disparition de la fatigabilité musculaire et des douleurs osseuses.

OBSERVATION N° 28

=====

Cas N° 2

C. F. Il s'agit d'un frère du malade précédent, âgé de 24 ans, c'est le sixième enfant de la famille.

Né à terme après une grossesse normale, il semble bien que ce soit vers l'âge de 3 ans qu'un important rachitisme a été détecté alors que l'enfant ne marchait pas. Il reçoit dès cette époque une dose quotidienne de vit. D à 10 000 U/J qui semble avoir été poursuivie pendant l'enfance et l'adolescence avec des périodes sans traitement.

Pendant les quelques années qui précèdent l'hospitalisation le malade présente des douleurs osseuses et des déformations des membres.

L'examen à l'entrée dans le service hospitalier montre que les déformations osseuses sont comparables à celles décrites chez son frère mais il ne présente pas de retard staturo pondéral. Il n'y a pas non plus de signes cliniques de tétanie.

Sur le plan biologique :

- la calcémie est abaissée à 74 mg/l
- la phosphorémie est normale : 32 mg/l
- ainsi que les phosphatases alcalines : 9,6 UKA

Il n'y a pas d'hyperaminoacidurie ni d'acidose sanguine.

Les radiographies sont comparables à celles de son frère.

Sur le plan thérapeutique :

La reprise de la vitaminothérapie à 150 000 U/j a permis la normalisation de la calcémie et la disparition des douleurs osseuses et de la fatigabilité musculaire.

OBSERVATION de ARNAUD et COLL. - 1970 - (3)

OBSERVATION N° 29

=====

Cas n° 1 CJ ... Fille âgée de 10 mois

1 - Antécédents familiaux et personnels :

Il s'agit de la 4e enfant d'une fratrie de 4

Dans cette famille, les parents sont consanguins (cousins germains au second degré). Ils sont en bonne santé de taille normale et ne présentent aucun trouble métabolique. Sur les quatre enfants :

- un garçon présente un RVR et fait l'objet de l'observation N° 30

- deux soeurs sont en bonne santé, en particulier la soeur jumelle de CJ.

En effet l'enfant est née d'une grossesse biovulaire normale après 37 semaines de gestation.

2 - Histoire de la maladie :

- l'enfant est hospitalisée pour la première fois à l'âge de 6 mois pour une irritabilité anormale et un bombement de la fontanelle antérieure, une hypotonie.

Au cours de l'hospitalisation il fut pratiqué une pneumoencéphalographie et une angiographie carotidienne qui furent normales.

- A l'âge de 10 mois, l'enfant est de nouveau hospitalisée à Montréal pour les mêmes troubles.

A cet âge et en dépit d'une prophylaxie par 400 UI/j de vit. D depuis la naissance l'enfant présente un rachitisme avec :

- un retard statural à - 3DS avec un craniotabes

- sur le plan biologique : calcémie 100 mg/l, phos-

phorémie à 27 mg/l, des phosphatases alcalines à 35 UKA.

Il existe également une hyperaminoacidurie généralisée et une augmentation du taux de parathormone circulante.

Les radiographies osseuses objectivent des signes de rachitisme évolutif.

- le traitement par 45 000 UI/j de vit. D permet une guérison clinique, biologique et radiologique en 12 semaines.

Après traitement, le taux de parathormone circulante est normal.

OBSERVATION N° 30

=====

Cas N° 2

S J... est le frère aîné de la malade précédente, il est âgé de 8 ans.

Les premiers troubles se sont manifestés à l'âge de 8 mois.

En dépit d'une prophylaxie antirachitique par 400 UI/j de vit. D depuis la naissance, l'enfant présente à cet âge un rachitisme vitamino-résistant qui fut considéré comme de type hypophosphatémique.

Ce rachitisme se caractérisait :

- sur le plan clinique par un craniotabes et des convulsions

- sur le plan biologique par une hypophosphorémie 38 mg/l, une hypocalcémie 79 mg/l et une augmentation des phosphatases alcalines 44 UKA

- sur le plan radiologique : signes de rachitisme évolutif

Tout rentra dans l'ordre en 6 semaines avec 35 000 UI/j de vit. D.

Revu à l'âge de 8 ans, à l'occasion de la maladie de sa soeur, il présente un développement psycho-moteur et staturo pondéral normal.

- plusieurs dents définitives sont porteuses d'hypoplasies de l'émail
- la biologie est normale
- la radiographie objective au niveau des os longs des signes minimes de rachitisme évolutif.

Après 5 semaines d'interruption de la vitaminothérapie

- le taux de parathormone sanguine augmente
- l'épreuve de perfusion calcique provoque une hypercalcémie, une diminution de la phosphaturie et une diminution du taux de parathormone.

La vitaminothérapie est reprise après les bilans à raison de 45 000 UI/j.

OBSERVATION N° 31

=====

Cas N° 3 : N. J.. est une fille âgée de 7 ans, elle est la cousine germaine des deux malades précédents.

Son père est l'oncle paternel des deux malades précédents et la mère n'a pas de relations avec la famille.

L'étude des ascendants, père, mère, oncles, tantes, grands parents des malades est négative y compris la recherche d'une aminoacidurie.

Chez cette enfant, le diagnostic a été porté à l'âge de 12 mois devant un tableau de rachitisme polyfracturaire avec hypotonie et irritabilité.

Sur le plan biologique il existait une hypocalcémie à 72 mg/l, une hypophosphorémie à 28 mg/l et une augmentation des PA à 127 UKA.

La guérison fut obtenue en 12 semaines par 25 000 UI de vit. D par jour.

REMARQUE :

Cette liste des observations de la littérature n'a pas la prétention d'être complète. En effet, un certain nombre d'observations n'y figurent pas et ceci pour diverses raisons.

1 - La première étant, que certaines observations n'ont pas été publiées in extenso, mais ont simplement fait l'objet d'une intervention au cours du congrès de Vienne en 1968 lors du rapport de FANCONI et PRADER (17) consacré au rachitisme pseudo-carentiel hypocalcémique héréditaire.

C'est le cas : Observation de DRESCHER - 1 cas (26)

PAUNIER & FRASER - 6 cas

/(54)

BALSAN & ROYER - 4 cas(5)

2 - La seconde étant, que certaines observations, rapportées de façon trop succincte, il ne nous était pas possible en l'absence de données biologiques, thérapeutiques ou évolutives précises, de les utiliser sans arrière-pensées dans notre étude.

C'est le cas pour les observations de CALGAGNO (13), de BESSAU & LOHR (8) et pour les trois malades de DI GEORGE (23)

3 - La troisième raison étant que certaines observations nous ont paru véritablement inclassables compte tenu des données dont on disposait :

C'est le cas pour

- les six malades de LINNEROTH répartis dans deux familles et présentés par cet auteur comme atteints de RVR hypophosphatémique familial (53), les malades sont repris par PRADER et COLL. en 1961 (67) et classés dans les rachitismes de type III car dans trois cas le début de la maladie peut être fixé dans la première année de la vie.

En revanche dans tous les cas la calcémie est normale ainsi que

la phosphorémie, seules les phosphatases alcalines sont élevées. Il nous est difficile dans ces conditions de prendre en considération ces observations.

- le malade de SORIANO (77), dont l'observation est reprise par FANCONI et PRADER (32), présente une forme très particulière de rachitisme que les auteurs présentent comme une sensibilité décroissante à la vit. D. Les doses de vit. D utilisées 400 UI/j puis 2 500 UI/j ainsi que la faible durée du temps d'observation puisque l'enfant n'est âgé que de 1 an ne permettent pas de classer cette observation.

- le malade présenté par LEFEBVRE & COLL. (51) et dont l'observation est reprise par PRADER (67), pose lui aussi un problème nosologique complexe puisque ce malade, décédé à l'âge de 3 ans au cours d'une infection virale, présentait une encéphalopathie chronique générative avec hypersiarythmie, liée à une anoxie néonatale et associée à un rachitisme hypocalcémique polyfracturaire non influencé par 80 000 UI de vit. D toutes les trois semaines.

Il n'a pas été trouvé de tissu parathyroïdien lors de la vérification anatomo-pathologique.

OBSERVATIONS		SEXE	ORIGINE FAMILIALE	CONSANGUINITE DES PARENTS	DÉBUT MALADIE	DÉBUT TRAITEMENT	TETANIE	HYPOTONIE	FRACTURES	RETARD - STAT PONDERAL	TAILLE APRÈS TRAITEMENT	ANOMALIES DENTAIRES	CALCEMIE mg/l ²	PHOSPHOREMIE mg/l ²	TUBULOPATHIE RACHITIQUE	VITAM. D - AVANT TRAIT.	DOSE TOTALE POUR NORM. CALC.	DOSE D'ENTRETIEN PAR JOUR
MADER ET LABORATEURS	N°1	M		+	3/12	1 6/12	-	+	-	+	N	+	70	40	+			40.000 80.000
	N°2	M		-	8/12	8/12	+	-	-	-	N	-	69	35	+	1200	6 M	30.000
	N°3	M	Fet S côté Parents mères	-	8/12	9	+			+	↘		62	40	?			40.000
	N°4	F		-	8/12		+			+	↘		82	30	?			
	N°5	M		-	8/12		+			+	↘		61	47	?			40.000 210.000
	N°6	F		+	11/12		-	+	-	+	N	-	66	54	+	1000	5,6 M	40.000
	N°7	F	S	+	5/12		-	-	-	-	N	-	88	43	+	800	6 M	20.000
	N°8	F		-	1		+	+	-	+	N	-	83	44	+	0	2,8 M	10.000
TOOP ET LABORATEURS	N°9	M		-	<1		+	+	+	+	N	-	66	41	+	1000	2 M	21.000
	N°10	F	Fet S	+	<1		-	+	-	+	N		62	33	+	600	40 M	30.000
	N°11	M		+	7/12		-	+	-	+	N		86	30	+	1000	14 M	30.000
	N°12	F		-	9/12		+	+	+	+	N		78	48	?	800	3,3 M	45.000
RENI ET LABORATEURS.	N°13	F		-	6/12		-	+	+	+	N		70	60	-	2000		50.000
	N°14	M		-	3/12		-	+	-	-	N		70	38	-	200		50.000
	N°15	M		-	2/12		-	-	-	-	N		68	62	-			30.000
CHA et BINI	N°16	M		-	<1		+	+	+	+	↘		69	25	+	Oui	22 M	40.000
EREIRA	N°17	M	Possible	-	8/12		+	+	-	+	?	+	72	61	-	Oui		50.000
KINSON	N°18	F	Possible	+	9/12		+	+	+	+	N		66	43	+			50.000
TER et Coll.	N°19	M	Possible	+	8/12		-	+	-	+	N	+	74	29	+		7,6 M	150.000
N. CREVELD ARONS	N°20	M		-	1 2/12	1 5/12	+	+	+	+	N	-	52	33	+			60.000
ATSUDA	N°21	M		-	9/12	11	+	+	-	-	N	-	75	38	+	6000	7 M	
EIZEL	N°22	F	S	-	<2	26	+	+	+	+	↘	-	70	50	+	6,7 M		10.000
	N°23	F		-	<3	16 6/12	+	+	-	+	↘	+	70	80	+	22 M		10.000
AUER et LABORATEURS.	N°24	F	Fet S	-	1	4	-	+	-	+	?	-	75	40	?			15.000
	N°25	M		-	<2	5	-	+	-	+	?	-	77	38	?			15.000
LIEBE	N°26	M		-	8/12	2 3/12	+	+	+	+	N	-	79	22	?			10.000
RTWELL	N°27	M	F	-	<3	29	-		-	+	↘	-	69	33	-			150.000
	N°28	M		-	<3	24	-		-	-	N	-	74	32	-	10.000		150.000
NAUD et LABORATEURS	N°29	F	Fet S cousins Germ	+	6/12	10/12	-	+	-	+	N	-	100	27	+	400	4 M	45.000
	N°30	M		+	8/12	8/12	+		-		N	+	79	38	+	400	1,5 M	45.000
	N°31	F		-	1	1	-	+	+	?	N	-	72	28	+	400	1,5 M	25.000
ARBRE	N°32	M	Fet S	+	10/12	1 6/12	-	+	+	+	N	+	60	27	+	4500	13 M	40.000
	N°33	F		+	6/12	1	-	+	-	-	N	-	63	53	?	4500	10 M	20.000

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE ET
OBSERVATIONS PERSONNELLES. TABLEAU RECAPITULATIF.

CHAPITRE III =====

ETUDE CLINIQUE -----

A quelques nuances près, nos observations et les observations de la littérature que nous avons retenues, nous ont paru remarquablement stéréotypées. Elles vont nous permettre de brosser un tableau clinique du rachitisme vitamino-résistant de type III et d'en dégager un certain nombre de critères qui caractérisent plus spécifiquement ce type de rachitisme.

1 - FREQUENCE -----

Il s'agit d'une maladie rare ; certainement la forme la plus rare des rachitismes vitamino-résistants puisque en plus de nos 2 observations, nous n'avons retrouvé dans la littérature mondiale que 31 cas publiés, répartis dans 22 familles. La maladie touche les deux sexes avec d'après notre statistique une fréquence un peu plus grande dans le sexe masculin (19 cas sur 33)

2 - AGE DU DEBUT DE LA MALADIE -----

Les premiers signes cliniques de la maladie apparaissent dans la première année de la vie.

- c'est le cas pour 27 de nos observations, nous pouvons y ajouter l'observation n° 20 dans laquelle le début est estimé à 1 an et 2 mois.

- dans cinq cas (obs. n° 22 - 23 - 26 - 27 - 28) les malades ont été vu tardivement : 5 ans dans l'obs. n° 26, 16

ans 1/2 dans l'obs. n° 23, à l'âge adulte dans les autres cas. Il n'a pas été possible dans ces conditions de déterminer avec précision la date d'apparition des premiers signes de rachitisme. Il s'agit en règle générale de malades qui ne marchaient pas encore à l'âge de 2 ans (obs. n° 22 et 26) ou bien à l'âge de 3 ans (obs. n° 23 - 27 - 28).

En fait l'apparition des signes cliniques de rachitisme ne fait que traduire de façon patente un trouble métabolique qui évolue comme l'ont montré SERENI et COLL. (75) depuis les premiers jours de la vie.

3 - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DE LA MALADIE

1) Le plus souvent (13 observations) c'est entre 1 et 3 ans que le diagnostic est porté, après qu'une thérapeutique ou une prophylaxie antirachitique aux doses habituelles de vitamine D se soit relevée inefficace. L'attention est alors attirée par un retard moteur et staturo pondéral qui inquiète les parents (retrouvé dans tous les cas). Il peut s'y associer des manifestations tétaniques, le plus souvent sous forme de crises convulsives généralisées (6 observations).

2) Dans un grand nombre de cas le diagnostic est tardif, c'est à dire après l'âge de 3 ans (11 observations). On est alors en présence :

- soit d'une forme grave qui laissera les séquelles (obs. n° 3 - 4 - 5 - 16)
- soit au contraire d'une forme relativement minime, diagnostiquée à l'âge adulte en présence de déformations osseuses (obs. n° 22 - 23 - 27)

3) Dans quelques cas enfin, le diagnostic peut être

porté très précocement, c'est à dire avant l'âge de 1 an (9 observations). Il s'agit essentiellement d'enfants dont un frère ou une soeur est déjà traité pour un RVR et dont la surveillance clinique et biologique permet de déceler et de traiter la maladie à son tout début.

4) Le tableau clinique est le plus souvent riche et comporte :

1° Un retard staturo-pondéral qui est constant et parfois important (-2 à -3 DS) alors que les premiers mois de la vie ont été normaux, le retard va s'accentuer progressivement pour aboutir après quelques mois, en l'absence de traitement à un véritable nanisme.

2° Les signes musculo-ligamentaires avec hyperlaxité articulaire et hypotonie musculaire sont retrouvés de façon constante.

Ils contribuent à l'installation du retard moteur avec régression des acquisitions motrices

Cette hypotonie, parfois pseudo-myopathique, peut conduire à un état grabataire, pour peu que l'enfant soit entouré de parents particulièrement insouciants (obs. n° 16 et 18)

3° Des signes osseux

Les stigmates du rachitisme évolutif sont pratiquement tous présents et seront d'autant plus exubérants que celui-ci évolue depuis plus longtemps. Sans reprendre tous ces signes nous insisterons sur :

a) Le craniotabes qui est retrouvé dans tous les cas vus avant trois ans de même que le retard de fermeture des fontanelles.

b) L'aspect olympien du front souvent mentionné dans les observations.

c) Les déformations thoraciques telles qu'on les rencontre dans les rachitismes graves s'ajoutent souvent au banal chapelet costal.

d) les lésions du rachis sont le plus souvent discrètes sauf lorsque le malade est vu tardivement (obs. n° 22 - 23 - 27)

Il s'agit alors, soit d'une cyphose dorsale, soit d'une inversion de la courbe avec lordose dorsale supérieure et cyphose dorsale inférieure et lombaire.

e) Les lésions des os longs des membres sont pratiquement constantes.

- outre les habituelles tuméfactions épiphysaires on est surtout frappé par

- les déformations des membres :

Toujours plus accentuées aux membres inférieurs ; bien que le plus souvent ces enfants soient incapables de marcher ou même de se tenir debout. Elles réalisent des arcatures des quatre membres avec coxa vara et genu varum, parfois genu valgum.

f) l'état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire dû à l'hypocalcémie peut se traduire cliniquement par des crises convulsives généralisées, isolées ou en salves nécessitant un traitement d'urgence ; ou bien n'avoir qu'une traduction électro-myographique ou électro-cardiographique.

Au total nous avons trouvé des signes de tétanie, sous une forme ou sous une autre, une fois sur deux.

4 - LES ALTERATIONS DES DENTS

Signalées pour la première fois en 1961 par PRADER (67) elles sont loin d'être constantes puisque nous les avons retrouvées dans 7 observations seulement.

Lorsqu'elles sont présentes elles ne sont pas fondamentalement différentes de ce qui a été observé au cours du rachitisme carenciel commun par FREIDEL A. (36), CHAPUT (14), WEGNER (87)

On observe :

1° un retard ou une interruption de l'éruption des dents de lait puis des dents définitives.

2° parfois une chute prématurée, des dents de lait en particulier des incisives

3° surtout :

- des hypoplasies de l'émail, sous forme de taches blanches opaques en coup d'ongle, laissant la dentine à nu.

Ces lésions touchent exclusivement les dents définitives.

- des caries favorisées par les lésions précédentes mais pouvant aussi toucher les dents de lait en l'absence d' hypoplasie de l'émail.

Ces hypoplasies de l'émail sont la conséquence des phases d'hypocalcémie. Les dents de lait sont épargnées car leur calcification s'effectue au cours de la vie Intra-utérine et dans les tous premiers mois de la vie. En revanche, les dents définitives dont la calcification qui commence au cours de la vie intra-utérine ne se termine que dans le courant de la seconde année, seront altérées, dans la mesure où une période d'hypocalcémie surviendra et sera suffisamment prolongée pour troubler la calcification d'un ou de plusieurs bourgeons dentaires.

5 - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

L'atteinte osseuse, qui intéresse l'ensemble du squelette, de façon symétrique prédomine sur les "épiphyses fertiles" et ne diffère pas de ce que l'on peut observer dans les rachitismes carentiels graves.

Nous insisterons simplement sur certains aspects :

1° l'importance des signes métaphysaires avec une ligne métaphysaire franchement concave, d'aspect flou, dentelé,

frangé. Il existe un élargissement de l'espace épiphyso-métaphysaire et un retard de maturation des points d'ossification.

2° la constance des modifications diaphysaires dont la densité osseuse est diminuée, dont la trabeculation est anormalement visible ne prenant cependant jamais l'aspect grillagé, reticulé que l'on trouve dans le RVR hypophosphatémique.

3° les déformations osseuses sont quasi constantes : courbures à concavité interne des os longs, coxa vara et genu-varum, parfois genu-valgum

4° les fractures spontannées ont été retrouvées chez 10 malades. Il s'agit de fractures en bois vert avec ou sans cal, touchant les os longs et les os courts.

A propos de signes radiologiques signalons que nous n'avons jamais trouvé sur les radiographies du crâne de cranio-sténose.

6 - LES SIGNES BIOLOGIQUES

1° Dans le sang

a) la calcémie

Elle est pratiquement toujours abaissée, voire très abaissée puisque sur 33 observations, avant que la vitaminothérapie massive soit mise en route, la calcémie a été trouvée

. dans 30 cas inférieure à 85 mg/l dont 18 cas inférieure ou égale à 70 mg/l

. dans les observations n° 7 et 11 la calcémie est peu abaissée, respectivement 88 et 86 mg/l. Il s'agit de cas diagnostiqués précocement (5 mois et 11 mois), dans des familles où il y a d'autres enfants traités.

Dans l'observation n° 30 la calcémie est normale ; là aussi il s'agit d'un diagnostic précoce chez un enfant dont le frère aîné est déjà traité.

b) la phosphorémie

Son taux est assez variable puisqu'il a été trouvé :

- normal c'est à dire entre 44 et 55 mg/l dans 6 observations
- augmenté chez 4 malades
- abaissé chez 23 malades

Lorsque la phosphorémie est abaissée son taux se situe entre 22 mg/l (observation n° 26) et 43 mg/l (observation n° 7) avec un chiffre moyen de 34 mg/l. Elle est donc en général modérément abaissée.

c) Le taux des phosphatases alcalines

Il est toujours très augmenté

2° Dans les urines

a) la calciurie

Exprimée en mg/kg/24 h, elle est toujours très abaissée, inférieure à 2 mg/kg/24 h.

Sa surveillance tout au long de l'évolution de la maladie est capitale pour suivre l'efficacité du traitement et éviter les phases d'intoxication par la vitamine D.

b) la phosphaturie

Elle est toujours élevée, supérieure à 20 mg/kg/24 h. témoignant d'une diminution du taux de réabsorption tubulaire du phosphore. En réalité si l'on prend comme chiffre normaux les taux allant de 90 à 95 %, sur huit déterminations qui ont été effectuées chez les malades que nous avons étudiés nous avons trouvé :

- 4 taux à la limite inférieure de la normale (obs. n° 6 - 8 - 11 - 17)
- 3 taux modérément abaissés (obs. n° 7 - 10 - 19)

- 1 malade dont le TRP est franchement abaissé = 61,3 % dans l'observation n° 32

3° Comme l'avait noté PRADER en 1961 (67) il existe souvent un certain degré d'acidose hyperchlorémique.

Nous l'avons retrouvée chez 19 malades, elle est absente chez 6 malades alors que dans 8 cas elle n'a pas été recherchée.

Cette acidose hyperchlorémique qui s'accompagne d'une hyperaminoacidurie globale ne diffère en rien de ce qui a été observé dans le rachitisme carentiel commun par JONXIS (49), HASSANEIN (45), FREYCON M. Th. (37). Elle est le reflet d'une "tubulopathie rachitique" avec diabète bicarbonaté proximal qui disparaîtra sous l'influence de la vitamine D et lorsque aura disparu l'hyperparathyroïdisme secondaire. Dans tous les cas où le test d'acidification urinaire par le chlorure d'ammonium a été pratiqué il a toujours été normal, ce qui n'est pas surprenant puisque l'on sait que le trouble est proximal.

4° Bilans et Explorations dynamiques

a) les bilans phosphocalciques

Lorsque ces bilans ont pu être pratiqués dans des conditions rigoureuses et ce fut le cas pour les malades de SERENI (75) et pour l'observation n° 33, ils ont montré qu'il existait dès les premiers jours de la vie une altération de l'absorption intestinale du calcium. Il existe une augmentation de l'excrétion fécale du calcium avec un coefficient d'utilisation digestive du calcium très bas et ceci quel que soit le mode d'administration de la vitamine D.

Ces bilans pratiqués sous des doses croissantes de vitamine D permettent de déterminer une dose seuil à partir de laquelle la vitaminothérapie est efficace.

En ce qui concerne le phosphore, le bilan est là aussi négatif ou faiblement positif et ceci moins par le fait d'une diminution de l'absorption intestinale du phosphore qui est minime qu'en raison de l'augmentation de la phosphaturie.

b) l'étude de l'absorption intestinale du calcium 47... (BHANDARKAR & COLL. - 9) pratiquée chez le malade de MATSUDA (56) observation n° 21, va dans le même sens et objective l'efficacité des fortes doses de vitamine D.

c) l'épreuve de perfusion calcique

Pratiquée selon la méthode de ROYER et FREDERICH (70) (72) avec 500 mg/m²/3 h de calcium. Cette épreuve montre, sous vitaminothérapie mais en période d'évolutivité du rachitisme

1° une bonne freination parathyroïdienne se traduisant par une diminution de la phosphodiurèse avec remontée du taux de réabsorption tubulaire du phosphore lorsque celui-ci est abaissé et objectivée par le dosage de la parathormone circulante (ARNAUD - obs. 29 et 30)

2° un pourcentage très élevé du calcium non uriné = 91 % dans l'observation n° 6, 80 % dans l'observation n° 33

Normalement la fraction non urinée du calcium perfusé représente 50 à 70 % selon ROYER, HABIB, MATHIEU (71)

d) l'épreuve à la parathormone (ELLSWORTH, HOWARD 28)

L'injection IM de parathormone Lilly (500 U/m²/24 h en 3 injections à 8 h d'intervalle) fut pratiquée chez deux malades de FANCONI et PRADER (obs. n° 6 et 7) et chez le malade de MATSUDA (obs. n° 21)

Cette épreuve permet de constater comme dans le rachitisme carentiel commun : FARSEER et COLL. (33), JONXIS (48), STEENDIJK (78), une résistance à l'action hypercalcémiante de la parathormone en période d'évolutivité du rachitisme. Alors

que lorsque le rachitisme est guéri, cette parathormone provoque une hypercalcémie avec réapparition de l'hyperaminoacidurie apportant des arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'hyperaminoacidurie du rachitisme carenciel commun (FARBER - 33) comme celle du rachitisme pseudo-carenciel serait sous la dépendance de l'hyperparathyroïdisme secondaire (FANCONI & PRADER 32).

7 - ETUDE GENETIQUE

PRADER en 1961 (67) lorsqu'il publia les premières observations de rachitisme vitamino-résistant hypocalcémique pseudo-carenciel, pensait avec quelques réserves d'ailleurs qu'il s'agissait d'une maladie dont la transmission était de type dominant autosomique.

En réalité, actuellement, tous les auteurs s'accordent pour évoquer une transmission nécessaire autosomique (FANCONI & PRADER - 32), (STOOP - 79), (ROYER - 68), SERENI & COLL, 75), (SCRIVER - 73)

Dans notre étude, nous avons trouvé :

- 33 enfants malades sur un nombre total d'enfants de 88
- les malades sont répartis dans 20 familles
- dans 7 familles les parents sont consanguins
- les ascendants des enfants malades sont sains, on trouve parfois des parents porteurs d'arcatures des membres inférieurs, mais les bilans biologiques lorsqu'ils ont été pratiqués ont toujours été trouvés normaux.
- 16 cas sont sporadiques alors que dans 7 fratries il y a 2 enfants touchés et dans une fratrie, 3 malades
- la deuxième famille de PRADER (67) et la famille rapportée par ARNAUD (3) nous posent un problème, car les règles de la récessivité semblent prises en défaut. En effet, il existe

des enfants malades sur deux générations successives, sans consanguinité et alors que les parents sont normaux.

Il faut signaler à propos de cette étude génétique, la description par HARTMEYER, PLONAIT (43) et MEYER, PLONAIT (59) d'une maladie de transmission autosomale récessive chez le porc, cette maladie ressemblant de très près au RVR du type III. En effet, le début se fait à l'âge de 2 semaines par une hypocalcémie, à l'âge de 5 semaines apparaissent des déformations osseuses progressives de type rachitique. Cette affection qui s'accompagne d'une hyperaminoacidurie généralisée peut être guérie par une vitaminothérapie prolongée avec des doses 1 000 fois supérieures aux doses physiologiques pour l'animal.

8 - EVOLUTION ET TRAITEMENT

- Les modalités évolutives en fonction de la thérapeutique constituent une des particularités de ce type de rachitisme.

En effet les doses thérapeutiques efficaces de vitamine D sont de l'ordre de 20 000 à 50 000 UI/j, un peu plus dans le traitement d'attaque ou lorsque le diagnostic a été tardif.

- Avec un tel traitement, la normalisation de la calcémie est obtenue en deux mois environ, de même que la normalisation des phosphatases alcalines. La phosphorémie, lorsqu'elle est abaissée se corrige plus rapidement.

La calcémie reste très instable tout au long de l'évolution de la maladie et le traitement doit être sans cesse adapté en fonction de ses variations.

- Sur le plan radiologique comme sur le plan clinique, les signes de rachitisme s'estompent en 3 à 4 mois. Mais ce qui est surtout caractéristique c'est la reprise d'une croissance normale avec même en début de traitement une vitesse de

croissance accélérée, si bien que dans tous les cas où le traitement a été commencé avant l'âge de 3 ans les enfants retrouvent une taille normale (23 malades sur 33). Non seulement la taille se corrige mais également les déformations des membres par le simple traitement médical.

- La vitaminothérapie doit être continue : à son interruption fait suite une rechute, d'abord biologique, marquée par une augmentation des phosphatases alcalines puis par une diminution de la calcémie et une réapparition de l'hyperréminoacidurie ; enfin radiologique et clinique souvent annoncée par des douleurs osseuses ou une fatigabilité anormale.

Cette rechute survient dans des délais variables qui semblent d'autant plus brefs que le malade est plus jeune et traité depuis moins longtemps. Pour les malades de FANCONI et PRADER (32) elle survint au bout de 2 mois dans les observations n° 6 et 7 alors que les enfants étaient âgés de 3 ans et de 1 an 1/2 ; elle survint au bout de 11 mois dans l'observation n° 8 alors que l'enfant était âgé de 6 ans et au bout de cinq ans dans l'observation n° 1 alors que le malade était âgé de 26 ans. Si bien qu'il n'est pas possible de dire actuellement jusqu'à quel âge cette thérapeutique doit être poursuivie.

- Les malades n'étant pas à l'abri d'une intoxication par la vit. D, une surveillance rigoureuse, mensuelle, de la calcémie et de la calciurie est indispensable. Il y aura risque d'hypervitaminose si la calcémie est supérieure à 105 mg/l et surtout si la calciurie dépasse 6 mg/kg/24 h (ROYER - 68)

Sur les 33 malades que nous avons étudiés, 30 ont présenté à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie une ou plusieurs phases d'intoxication par la vitamine D. Un seul malade (obs. n° 17) présente un début de méphrocalcinose.

EN CONCLUSION de cette étude, il apparaît que le RVR héréditaire pseudo-carentiel hypocalcémique est caractérisé :

1° sur le plan clinique

- par son début dans la première année de la vie
- par la richesse symptomatique du tableau de rachitisme où dominent :
 - . le retard statural et moteur
 - . l'hypotonie musculaire
 - . la fréquence des manifestations tétaniques
 - . l'importance des déformations osseuses
 - . la fréquence des hypoplasies de l'émail dentaire

2° sur le plan radiologique

- par l'importance des signes métaphysaires et diaphysaires
- et par le caractère fracturaire du rachitisme

3° sur le plan biologique

- par une hypocalcémie avec hyperparathyroïdisme secondaire
- par une "tubulopathie rachitique" fréquente
- par une diminution de l'absorption intestinale du calcium

4° sur le plan génétique

Par une transmission autosomale récessive

5° sur le plan évolutif

Par la guérison complète et sans séquelle si le traitement est commencé avant 3 ans par des doses de vitamine D de l'ordre de 20 000 à 50 000 UI/j.

CHAPITRE IV
=====

PLACE ET LIMITES NOSOLOGQUES DU RVR DE TYPE III

Dans ce chapitre, nous voudrions, en fonction des critères que nous avons défini dans l'étude clinique, préciser la place du RVR de type III, en l'opposant de façon artificielle aux autres types de rachitisme et à travers cette opposition, évoquer les problèmes nosologiques tels qu'ils se posent en réalité.

1 - Il existe entre RVR de type III et rachitisme carentiel commun :

A - Une opposition fondamentale portant sur deux points :

- le premier étant la notion de vitamino-résistance telle que nous l'avons définie dans l'introduction
- le second étant la notion de transmission héréditaire

B - En dehors de cette opposition, le rachitisme vitamino-résistant de type III justifie pleinement la dénomination de pseudo-carentiel qui lui a été donnée par PRADER. En effet,

1° sur le plan clinique, l'âge de début est le même, on retrouve avec une grande fréquence dans le RVR du type III les symptômes qui sont l'apanage des formes graves de rachitisme carentiel commun : l'hypotonie, le retard staturo-pondéral et moteur, le cranio-tabes, les déformations des membres les altérations des dents, les manifestations tétaniques.

2° Sur le plan radiologique : les lésions diaphysaires, la tendance fracturaire, les déformations osseuses en particulier les coxa vara qui sont pratiquement constantes dans le RVR de type III se voient volontiers dans les formes graves de rachitisme carentiel.

3° En ce qui concerne les anomalies biologiques, l'hétérogénéité du syndrome biologique dans le rachitisme carentiel, bien mise en évidence par PAUPE et COLL. (65) se retrouve dans une certaine mesure dans le RVR de type III. En effet, ces auteurs distinguent 4 types biologiques de rachitisme carentiel en partie conditionnés par le type de la réaction parathyroïdienne depuis la forme hypocalcémique et hypophosphorémique jusqu'à la forme normocalcémique et normophosphorémique.

Dans notre étude du RVR de type III, sur 33 observations il y a :

- 22 cas associant hypocalcémie et hypophosphorémie
- 1 seul cas avec normo-calcémie et hypophosphorémie
- 10 cas avec hypocalcémie et normo-phosphorémie

On retrouve d'autre part dans les deux types de rachitisme une "tubulopathie rachitique" avec hyperaminoacidurie globale et acidose hyperchlorémique.

C - La notion de vitamino-résistance qui permet de différencier les deux types de rachitisme peut, comme en témoigne l'observation d'ENGLESON (29) n'être pas toujours évidente. Cet auteur rapporte le cas d'un jeune garçon présentant un rachitisme dont l'âge de début, la symptomatologie clinique, radiologique et biologique sont tout à fait comparables à ce que l'on observe aussi bien dans le RVR de type III que dans le rachitisme carentiel commun. Sa guérison totale et définitive fut obtenue en 8 mois par 30 000 UI/j de vit. D sans rechute à l'arrêt du traitement. Bien que PRADER (67) ait considéré cette observation comme un exemple de RVR de type III, nous préférons ne pas l'inclure dans nos formes typiques et considérer qu'il

s'agit d'une forme limite entre RVR et RV sensible.

La distinction entre rachitisme vitamino-résistant et vitamino-sensible peut être très délicate en particulier lorsqu'il s'agit d'un rachitisme carentiel survenant chez un enfant présentant une malabsorption intestinale. Dans ces cas, de fortes doses de vit. D peuvent être nécessaires tant que durera la malabsorption mais lorsque la malabsorption est guérie il n'y a pas de rechute du rachitisme à l'arrêt de la vitaminothérapie.

2 - Le RVR de type III s'oppose point par point au RVR de type I ou RVR hypophosphatémique familial

A - En effet,

1° sur le plan clinique

- alors que le RVR de type PRADER débute dans la 1ère année de la vie, le RVR hypophosphatémique familial débute dans la seconde année de la vie, ROYER (68), FONTAINE (34), CHELLE (15).

- l'hypotonie et les manifestations tétaniques, fréquentes dans le type III ne sont pratiquement jamais signalées dans le type I.

- Les anomalies des dents comportent des hypoplasies de l'émail des dents définitives dans le type III alors que dans le type I les lésions, qui ont été décrites par CHAPUT (14), HALL (42), SONI (76), TRACY (81), SCHMUTZIGER (cité par CHAPUT) intéressent essentiellement la dentine qui a un aspect granuleux", surtout la dentine parapulpaire, exposant le malade à des pulpites en l'absence de caries.

- Il n'est pas rare de trouver certaines associations morbides dans le cadre du RVR de type I en particulier craniosténose prématurée (IMERSLUND-46), (COLEMAN-16), (JEUNE-47), neurofibromatose (BALSAN et COLL.-6), Alopécie (GALDO-38) ou albinisme. Alors que de telles associations n'ont jamais été décrites à propos du RVR de type III.

2° Sur le plan radiologique

Si dans le RVR de type III la trame osseuse de la région métaphyso-diaphysaire présente une trabéculatlon anormalement visible, cette dernière ne présente cependant jamais un aspect aussi nettement réticulé et grillagé que dans le type I où l'on décrit volontiers des images en mailles de filet.

Par ailleurs on ne trouve pas ou très rarement de fractures pathologiques dans le cadre du RVR de type I.

3° sur le plan biologique

- dans le type I, la phosphorémie est toujours très basse voire effondrée et ne se corrige que très difficilement sous des doses toxiques de vit. D alors que la calcémie est normale. Dans le type III au contraire, la phosphorémie si elle est souvent abaissée n'est jamais effondrée alors que la calcémie est souvent basse. Sous traitement la calcémie se corrige plus difficilement que la phosphorémie.

- la phosphaturie toujours très élevée est un des signes capitaux du RVR du type I longtemps appelé diabète phosphaté, alors que dans le type III, l'hyperphosphaturie est un élément de second plan.

Le T. R. P. plus abaissé dans le type I que dans le type III se corrige dans les deux formes sous une perfusion calcique de 500 mg/M2/3 h (ROYER et COLL. - 70).

- Enfin il est très rare d'observer une "tubulopathie rachitique" dans le type I (VAANDRAGER - 82), (FONTAINE et COLL. - 34), (CHELLE - 15) alors que celle-ci est fréquente dans le type III.

4° Sur le plan génétique

Le RVR de type I est une maladie héréditaire avec tare dominante et de pénétrance variable liée au chromosome X (GENTIL - 39) (FONTAINE - 34) (GRAHAM - 41) (WINTERS - 90)

alors que dans le type III il s'agit d'une transmission récessive autosomique.

5° Le traitement et l'évolution opposent également les deux types de rachitisme. En effet, alors que dans le type III 20 000 à 50 000 UI de vit. D données quotidiennement permettent une guérison sans séquelles de la maladie avec taille définitive normale (à condition que le traitement soit commencé avant la troisième année), dans le type I, l'évolution est toute autre. Les doses de vit. D utilisées sont beaucoup plus élevées, de l'ordre de 80 000 à 150 000 UI par jour, même avec de telles doses la phosphorémie se normalise très difficilement, la taille définitive est inférieure à la normale (Mc NAIR - 55), (HARRISSON 44) et des ostéotomies sont souvent nécessaires pour corriger les déformations.

Très récemment, EARP et COLL. (27) ont tenté, sans succès, de traiter des malades porteurs de RVR hypophosphatémique familial par le 25 hydrocholecalciférol. Une telle thérapeutique n'a jamais été essayée à notre connaissance dans le cadre du RVR de type III.

B - Si en théorie l'opposition entre type I et III est très nette, en pratique le diagnostic n'est pas toujours aisé. En particulier lorsque la calcémie n'est pas très abaissée alors que la phosphorémie est basse. Ce fut le cas pour notre observation n° 32 dans laquelle le malade fut considéré comme porteur d'un RVR de type I jusqu'à la découverte de la maladie de sa soeur (Obs. N° 33). A ce moment seulement on accorda toute sa valeur au taux de base de la calcémie relevé lors de la première hospitalisation de l'enfant à l'hôpital de Giens.

C'est peut-être également le cas pour trois enfants d'une même famille dont les observations sont rapportées par GENTIL et PAUPE (39) dans un article consacré au RVR hypophosphatémique familial. Chez ces enfants, l'âge de début, le tableau clinique, biologique, radiologique et l'évolution sont très proches de ce

que l'on observe au cours du RVR de type III

3 - En revanche il n'y a aucun point commun entre le RVR de type IV décrit par Mc CANCE (54) en 1947 sous le nom de RVR ostéomalacique tardif et le RVR de type III

1) le début avant un an dans le type III se situe après 5 ans dans le type IV

2) sur le plan biologique :

- la calcémie est normale ou augmentée dans le type IV alors qu'elle est diminuée dans le type III.

- la phosphorémie est très basse voire effondrée (inférieure à 10 mg/l dans une observation de YOSHIKAWA - 92) dans le type IV alors qu'elle n'est que peu ou pas abaissée dans le type III

- l'hyperaminoacidurie globale du type III s'oppose à une hyperaminoacidurie sélective dans le type IV. Cette hyperaminoacidurie porte le plus souvent sur la glycine (DENT - 22) (EVERED - 30) ayant fait parler de rachitisme hyperglycinurique. Elle peut également porter sur la glycine et la proline, méthylhistidine (DONATH - 24)

3) Enfin le traitement du type IV nécessite de très fortes doses de vit. D de l'ordre de 10 à 25 mg/j et l'appoint de techniques orthopédiques pour corriger les déformations osseuses.

4 - A propos du rachitisme vitamino-résistant de type II ou RVR pseudo-carentiel normo-calcémique et hypophosphatémique la discussion est beaucoup plus difficile.

Ce type de rachitisme a été isolé en 1961 par ROYER - LESTRADET - FREDERICH et DARTOIS et séparé du type I et du type III par les épreuves de perfusion calcique (70)

A- En effet par rapport au type III

- Le type II est normo-calcémique et hypophosphatémique. La diminution du taux de réabsorption tubulaire du phos-

phore se corrige lors de la "grande épreuve" des perfusions calciques (1 500 mg/m²/12 h) alors que dans les types I et III une perfusion de 500 mg/m²/3 h est suffisante.

- D'autre part il ne semble pas que des formes familiales de RVR de type II aient été décrites.

B- En dehors de ces deux éléments le RVR du type II ressemble beaucoup au type III ainsi d'ailleurs qu'au rachitisme carentiel commun puisque la dénomination de rachitisme pseudo-carentiel lui a également été donnée.

- Les RVR de type II et III débutent dans la première année

- L'hypotonie et le caractère fracturaire y sont souvent retrouvés

- L'aspect radiographique est identique dans les deux malades

- les doses thérapeutiques sont les mêmes dans les deux cas et la guérison sans séquelle avec taille définitive normale est obtenue par le simple traitement médical.

Si l'on admet qu'il existe dans le RVR de type III comme dans le rachitisme carentiel commun, selon l'importance de la réaction parathyroïdienne des formes biologiques différentes,

- formes avec hypocalcémie et hypophosphorémie
- formes avec hypocalcémie et phosphorémie normale
- formes avec hypocalcémie et hyperphosphorémie
- formes avec calcémie normale et hypophosphorémie

La tentation est grande de faire des RVR du type II et de types III deux formes biologiques différentes d'une même maladie

L'observation rapportée par DENT (21) sous le titre de rachitisme héréditaire pseudo-déficient et reprise par PRADER et COLL. (32) illustre cette ambiguïté. Chez cet enfant le début

de la maladie peut être fixé à l'âge de 18 mois, la calcémie n'est que peu abaissée (89 mg/l) alors que la phosphorémie est très basse (13 mg/l). La guérison sans séquelle fut obtenue en 5 mois par 200 000 UI/j de vit. D et maintenue par 20 000 UI/j. Il n'a pas été pratiqué d'épreuve de perfusion calcique.

Dans cette observation, l'âge de début de la maladie évoque certes un RVR de type I mais l'évolution sous traitement fait rejeter cette hypothèse. En revanche rien ne permet de trancher entre rachitisme de type II et de type III.

En faveur de cette conception uniciste, les récentes publications anglo-saxonnes de SCRIVER (73) et de ARNAUD et COLL. (3).

Ces auteurs en effet ne font pas de différenciation entre RVR de type II et de type III et préfèrent parler de Rachitisme vitamino-dépendant héréditaire plutôt que de rachitisme vitamino-résistant, soulignant par là le résultat spectaculaire de la vitaminothérapie massive.

EN CONCLUSION

Sur le plan pratique, il est toujours facile d'éliminer les rachitismes de type I et IV mais en revanche il peut être beaucoup plus difficile de faire la distinction entre un cas sporadique de rachitisme vitamino-dépendant (type II et III si l'on admet la dénomination anglo-saxonne) et un rachitisme carenciel commun grave parce que vu tardivement ou associé à une malabsorption car les tableaux cliniques sont identiques; c'est dans ces cas là qu'il faut savoir être patient, tâter la sensibilité du malade à la vitamine D, attendre plusieurs semaines avant d'entreprendre une vitamino-thérapie massive.

	Type III Rachitisme vitamino- résistant	Rachitisme carentiel commun	RVR Type II	RVR Type I	RVR Type IV
Age de début	1ère année	1ère année	1ère année	2e année	Après 5 ans
hypotonie musculaire	Constante	Fréquente	Constante	Absente	Absente
Tétanie Convulsions	Fréquentes	Fréquentes	Absentes	Absentes	Absentes
Hypoplasies de l'émail dentaire	Fréquentes	Fréquentes	Absentes	Absentes	Absentes
Fractures spontanées	Fréquentes	Rares	Fréquentes	Absentes	Absentes
Retard sta- turo pondéral avant trait.	Constant	Inconstant	Constant	Constant	Constant
Taille après traitement	Normale	Normale	Normale	Diminuée	Normale
Calcémie	Abaissée	normale ou abaissée	Normale	Normale	Normale ou augmentée
Phosphorémie	Normale ou peu abaissée	Normale ou peu abais.	Abaissée	Très abais- sée	Très abais- sée
Aminoacidurie	globale	globale	absente	Absente	selective
Doses moyen- nes de vit. D par jour	20 - 40 000 UI sans in- terruption	10 000 UI pendant 3 semaines	20 - 40 000 UI sans in- terrup.	30 à 100000 UI sans in- terruption	150 à 400 000 UI sans interrupt.
Transmission	Récessive autosomique		Discutée	Dominante liée à l'X	

RACHITISMES VITAMINO-RESISTANTS PRIMITIFS ET RACHITISME
CARENTIEL COMMUN : Tableau comparatif de leurs principaux
caractères cliniques, biologiques et génétiques.

CHAPITRE V

=====

PATHOGENIE

Les indications sur la pathogénie du rachitisme vitamino-résistant de type PRADER sont encore très imprécises.

Nous savons cependant qu'il existe de façon constante dans ce type de rachitisme un trouble partant sur l'absorption intestinale du calcium et que ce trouble n'est pas irréversible puisque comme le montrent les bilans phospho-calciques pratiqués sous des doses croissantes de vitamine D (SERENI et COLL. 75) il existe un seuil à partir duquel la vitaminothérapie devient efficace.

Nous savons également que ce défaut d'absorption du calcium n'est pas lié à une absorption défectueuse de la vitamine D par l'intestin puisque :

- d'une part l'activité vitaminique D du serum des malades est normale et qu'elle varie proportionnellement à la dose de vitamine D donnée per os (PRADER - 32) (MATSUDA - 56)
- et que d'autre part des résultats thérapeutiques identiques sont obtenus, que la vitamine D soit administrée per os ou par voie parentérale (SERENI - 75).

Si la vitamine D est normalement absorbée et qu'elle est inefficace il faut donc penser qu'il existe une "résistance endogène" à son action. Les progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance des mécanismes physiologiques qui président au transport intestinal du calcium et dans la connaissance du métabolisme et du mode d'action de la vitamine (NORMAN 62) (KINBERG 50), (AVIOLI 4), (BLUND - DE LUCA et SCHNOES 12) permettent d'envisager un certain nombre d'hypothèses pathogéniques à propos de cette forme très particulière de rachitisme vitamino-

résistant.

A la lumière de ces travaux, il semble que l'on puisse schématiser l'absorption intestinale du calcium de la façon suivante :

1) Dans un premier temps, la vitamine D (qu'elle soit synthétisée au niveau de la peau sous l'influence des rayons UV, ou bien d'origine exogène) sous forme d'ergocalciferol (D 2) ou de cholécalficérol (D 3), est fixée dans le plasma à une ~~une~~ 2 globuline pour être transportée au niveau du foie où elle subira une 25 hydroxylation. Ces dérivés 25 hydroxylés (25 hydroxyergocalcicérol ou 25 HEC et 25 hydroxycholecalcicérol ou 25 HCC) ont été isolés par BLUND, DE LUCA et SCHNOES (12) à partir du plasma de porc, ils correspondent à la fraction VI lipsoluble de la vitamine D isolée par NEVILLE et COLL. (60) et représentent la forme biologiquement active de la vitamine. D'autres métabolites actifs ont également été isolés.

2° Dans un second temps, les métabolites actifs vont exercer leur action, en ce qui concerne l'absorption intestinale du calcium

a - d'abord et surtout au niveau de la membrane nucléaire des cellules de la muqueuse intestinale. CORRADINO (19) a en effet montré que le 25 HCC était nécessaire à la synthèse d'une protéine (ou de plusieurs protéines) cytoplasmiques dont le rôle serait de transporter le calcium depuis la face luminale de la cellule intestinale, au niveau de la bordure en brosse, jusqu'à la face antiluminale où le calcium passerait dans le sang.

Cette protéine a été isolée par WASSERMAN (86)

b - Il agirait également, toujours au niveau de la bordure en brosse et selon DE LUCA (20) pour stimuler une ATPase calcium dépendante.

A partir de ce schéma des processus physiologiques.

deux hypothèses pathogéniques sont actuellement avancées par SCRIVER (73), reprises par FANCONI et PRADER (32) et également par SERENI et COLL. (75). Pour ces auteurs, l'anomalie métabolique à l'origine de ce type de rachitisme pourrait se situer à deux niveaux différents.

1° Dans la première hypothèse, il s'agirait d'un déficit enzymatique héréditaire entraînant un blocage de la 25 hydroxylation de la vitamine D. Avec un apport normal en vit. D, la concentration sérique en vit. D 3 serait normale, mais la concentration sérique en 25 HCC serait très faible. En donnant de fortes doses de vit. D on parviendrait à élever la concentration sérique en 25 HCC jusqu'à un seuil d'efficacité.

2° Dans la seconde hypothèse, il pourrait s'agir d'un trouble de la synthèse de la, ou des protéines cytoplasmiques transporteuses de calcium. L'anomalie génétique étant constituée par une modification du site d'action du dérivé hydroxylé sur la membrane nucléaire. Dans ce cas-là, une forte concentration en dérivée hydroxylé pourrait compenser cette anomalie.

Il est encore trop tôt pour pouvoir préciser davantage la pathogénie du rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel hypo-calcémique, mais en fait, qu'il s'agisse d'une anomalie de la conversion de la vitamine D en ses métabolites actifs, ou d'une anomalie de la liaison de ces métabolites au niveau de la membrane nucléaire, les conséquences physiopathologiques sur la nutrition calcique sont les mêmes et réalisent les mêmes perturbations qu'une carence vitaminique exogène, c'est à dire :

- un blocage de l'absorption intestinale du calcium, puis,
- une diminution du calcium extra-cellulaire
- compensée dans une première phase par une réaction hyperparathyroïdienne au prix d'une déminéralisation osseuse et d'une réaction tubulaire rénale (hyperphosphaturie et hyperaminoacidurie)
- puis insuffisamment compensée avec apparition de l'hypocalcémie.

CONCLUSIONS

=====

Nous avons tenté de décrire les caractères du rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel hypocalcémique à la lumière de 31 observations de la littérature que nous avons retenues et de 2 observations personnelles.

Les caractères de ce RVR sont superposables à ceux du rachitisme carentiel grave, particulièrement sur les plans clinique et radiologique.

Ce RVR mérite donc parfaitement son qualificatif de pseudo-carentiel. Les points qui l'opposent au rachitisme carentiel sont constitués :

1° Par le caractère héréditaire avec dans la majorité des observations une transmission de type autosomique récessif.

2° Par la nécessité d'une vitaminothérapie plus intensive de l'ordre de 20 000 à 50 000 UI/j de vit. D. Ce traitement qui doit être ininterrompu et adapté en fonction de la calcémie et de la calciurie permet une guérison sans séquelles de la maladie lorsqu'il est commencé avant l'âge de 3 ans.

Le caractère hypocalcémique était un de nos critères dans le choix de nos observations. Nous avons suivi en cela la définition qui avait été donnée par PRADER.

Cependant, le degré plus ou moins marqué de cette hypocalcémie suivant la précocité du diagnostic, l'existence d'observations rapprochant les formes hypocalcémiques et normocalcémiques du rachitisme pseudo-carentiel et l'existence de formes biologiques superposables de rachitisme carentiel nous conduisent à ne plus considérer l'hypocalcémie comme élément nosologique fondamental.

Le rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel ainsi défini s'oppose en tous points au RVR hypophosphatémique familial. Les problèmes diagnostiques sont beaucoup plus délicats vis-à-vis de certaines formes de RCC. L'étude précise des doses de vitamine D nécessaires et suffisantes à la guérison et une surveillance prolongée sont parfois indispensables pour affirmer le diagnostic.

En dépit de progrès fait dans la connaissance du métabolisme et du mécanisme d'action de la vitamine D, de nombreuses incertitudes demeurent, concernant le déterminisme exact du trouble de l'absorption intestinale du calcium à l'origine de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALBRIGHT (F), BUTLER (A.M.), BLOOMBERG (E) - Rickets resistant to vit. D therapy. Amer. Dis child. 1937, 54, 529
- 2 ANTENER (I), GENTIL (C), PAUPE (J). - Dosage de la vitamine D dans le serum humain. Technique des résultats chez l'enfant normal Path et Bio. 1968, 16, 373
- 3 ARNAUD (C), MAIJER (R), READE (T), SCRIVER (C R), WHELAN (DT) Vitamin D dependency : An inherited postnatal syndrom with secondary hyperparathyroidism. Pédiatries 1970, 46, 871-880
- 4 AVIOLI (LV), WILLIAMS (TF), LUNDS (J), DE LUCA (HF) - Metabolism of vitamin D 3-3 H in vitamin D résistant rickets and familial hypophosphatemia. Journal of clinical Investigation (Boston). 1967 46 n° 12, 1914-1915
- 5 BALSAN (S) et ROYER (P) - Observations personnelles non publiées (In 17)
- 6 BALSAN (S), GUIVARCH (J), DARTOIS (AM), ROYER (P) - Rachitisme vitamino-résistant associé à une neurofibromatose probable chez un enfant. Archives françaises de pédiatrie, Paris. 1967, 24, n° 6 609-632
- 7 BAUER (GCH), CARLSON (A) et LINDQUIST (B) - Bone salt metabolism in human rickets studied with radioactive phosphorus. Métabolism 1956, 5, 573-581
- 8 BESSAU (G), LÖHR (H) - Über eine heilungsmöglichkeit gewisser Vit D resistenter Rachitisformen. Mschr. Kinder h.k, 1942, 90, 1.
- 9 BHANDARKAR (SD), BLUHM (MM), Mc GREGOR (J), NORDIN (BEC) - An isotope test of calcium absorption. Brit. Med. J, 1961, november, 1539
- 10 BIOLOGISCHE DATEN FÜR DEN KINDERARZT - Der Mineralstoffwechsel, Springer Verlag 1954, 270
- 11 BIRTWELL (W), MAGSAMEN (BF), FENN (PA), TORG (JS) - An unusual hereditary osteomalacie disease. Pseudo-Vitamin D deficiency. Bone Joint Surg - 1970, vol 52 A, n° 6, 1222-1228
- 12 BLUNT (JW), DE LUCA (HF), SCHNOES (HK) - 25 hydroxycholecalciferol a biologically active metabolite of cholecalciferol. Chem. Commun, 1968, 14, 801.
- 13 CALGAGNO (Ph.L), RUBIN (MI) - Vitamin D resistant rickets with aminoaciduria and without hyperphosphaturia. Amer. J. Dis. Child. 1960, 100, n° 5, 716-717

- 14 CHAPUT (A) - Stomatologie. Ed. médicales Flammarion p. 127 et pp. 786-884
- 15 CHELLE (JC) - Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial primitif. Thèse : LILLE 1967
- 16 COLEMAN (EN), FOOTE (JB) - Cranioostenosis with familial vit D resistant rickets. Brit. Med. J. 1954, 1, 561
- 17 Combined Annual Meeting of the European Club for Pediatric Research and European Society for Paediatric Endocrinology. Psuedo. Vit D deficiency rickets. Vienna, August 26 to 30. 1968
- 18 CORNBATH (M), SCHWATZ (R) - Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. WB Sanders Co, Philadelphia 1966
- 19 CORRADINO (RA), WASSERMAN (RH) - Actinomycin D inhibition of vit D 3 induced calcium binding protein (Ca B P) formation in chick duodenal mucosa. Arch. Bioch. Bioph. 1968, 126, 957
- 20 DE LUCA (HF) - Recent advance in the metabolism and function of vit D. Fed. Proc. 1969, 28, 1678
- 21 DENT (CE), WATSON (L) - Hereditary pseudo-vitamin D deficiency rickets. Bone Joint Surg. London. 1968, 50 B n° 4, 708-719
- 22 DENT (CE), HARRIS (H) - Hereditary forms of rickets and osteomalacia. Bone Joint Surg. 1966, 38-9, 204
- 23 DI GEORGE (AM), HELFER (RE), KIRKPATRICK (JA) - A hypocalcémie form of vit D resistant rickets : a new clinical entity. Abstract n° 64, Amer. Petratr. soc. 1963
- 24 DONATH (A), KÄSER (H), ROSSI (E) - Rachitisme vitamino-résistant apparu à l'âge scolaire, accompagné d'une hyperaminoacidurie spécifique. Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Basel) 1966, 96, N° 13, 416-424
- 25 DUVINA (PH), BINI (R) - On an unusual cas of vitamin D resistant rickets with hypocalcemia and dwarfism. Riv. Clin. Pectia. 1966, 78, 912-922
- 26 DRESCHER (AN) - Observation personnelle non publiée (in 17)
- 27 EARP (HS), NEY (AL), GITERMAN (HS), RICHMAN (R), DE LUCA (HF) - Effects of 25 hydroxycholecalciferol in patients with familial hypophosphatemia and vit. D resistant rickets. The new England Journal of Medecine 1970, 283, n° 12, 627-630
- 28 ELLSWORTH (R), HOWARD (JE) - Studies on the physiology for the parathyroid glands. VII. Some reponses of normal human kidney and Blood to intravenous parathyroid extract. Bull Johns Hopkins Hospital, 1954, 55, 296

- 29 ENGLESON (G) - Refractory rickets. Acta Poedica (Uppsala). 1949, 38, 135-146
- 30 EVERED (DF) - Biochem Journal. 1965, 62, 416
- 31 FANCONI (G), GIRARDET (P) - Familiarer persistierender Phosphadiabeto mit vit D resistente Rachitis. Helv. Medic. Acta. 1952, 7, 14
- 32 FANCONI (A), PRADER (A) - Die hereditäre Pseudomangelrachitis. Helv. Poedica. Acta 1969, 24, N° 5, 423-447
- 33 FARSEER (D), KOOH 'SW), SCRIVER (CR) - Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vit D deficiency. Pediat. Res. 1967, 1, 425
- 34 FONTAINE (G), FARRIAUX (JP), CHELLE (JC) - Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique, étude de 6 observations. Pédiatrie 1970, 25, n° 43-71
- 35 FREDERICH (A) - Les rachitismes vitamino-résistants. Cahiers médicaux Lyonnais. 1963, 39 n° 4, 425-438
- 36 FREIDEL (A) - Nutrition et système maxillo-dentaire. Thèse Lyon 1934
- 37 FREYCON (M Th) - Contribution à l'étude des fonctions tubulaires au cours du rachitisme commun. Thèse. Lyon. 1959
- 38 GALDO (A), MARTINEZ VALDERDE (A) - Alopecia y raquitismo familiar hipofosfatémico resistente a la vitamina D. Boletín de la Sociedad Castellano- Astur- Leonesa de Pediatría, Barcelona 1966, 7, n° 25, 75-80
- 39 GENTIL (C), PAUPE (L) - Le rachitisme vitamino-résistant Idiopathique Semaine des hopitaux de Paris, Annales de Pédiatrie. 1963, 39, n° 23/5, 2 mai pp. 1053/P. 213. - 1084/P. 244
- 40 GERSHBERG (H), MARI (S), St PAUL (H) - The one hour response to parathyroid extract in hyperparathyroidism and renal disease. Metabolism. 1966, 15, 206
- 41 GRAHAM (JB), Mc FALLS (VW) WINTERS (RW) - Familial hypophosphatemia with vit. D resistant rickets. II. Three additional kindreds of the sex linked dominant type with a genetic analysis of four such families. AM.J. Human Genet. 1959; 11, 311
- 42 HALL (RK) - Gross tooth hypocalcification in vitamin D resistant rickets - Dent. J. 1959, 4, n° 5, 329-330
- 43 HARTMEYER (J), PLONAIT (H) - Generalisierte hyperaminoacidurie mit erblicher Rachitis bei Schweinen. Helv. Poediatr. Acta. 1967, 22, 216

- 44 HARRISON (HE), HARRISON (HC), LIFSHITZ (F), JOHNSON (AD) - Growth disturbance in hereditary hypophosphatemia. Amer. J. Dis. Child. 1966. 112, 290
- 45 HASSANEIN (EA), PATEL (H) - The parathyroid hormone and aminoaciduria in vit D deficiency rickets. Acta Poediatrica. Scand. (Stockholm) 1967, 56, n° 5, 445-449
- 46 IMERSLUND (D) - Craniostenosis and Vit. D resistant Rickets. Acta Poediatrica. 1951, 40, 449
- 47 JEUNE (M), CARRON (R), FREDERICH (A), FREYCON (F) - Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial avec craniosténose Pédiatrie, 1962, 17, 521-529
- 48 JONXIS (JHP) - Phosphate metabolism in rickets and tetany. Helv. Poediatrica. Acta, 1959, 14, 491
- 49 JONXIS (JHP) - Aminoaciduria and rickets. Helv. Poed. Acta, 1955 10, 245
- 50 KIMBERG (DV) - Effects of vit. D and steroid hormones on the active transport of calcium by the intestine. New England. J. Med. 1969 280, 1396
- 51 LEFEBVRE (G), GAUDIER (B), TRAISNEL (M), LESCOT (P) - Fractures spontanées multiples avec hypocalcémie chronique, rachitisme vit. résistant, nanisme dysmorphique, arriération intellectuelle et hypsarythmie chez un nourrisson suivi pendant 2 ans 1/2. Pédiatrie 1961; 16, 401
- 52 LIEBE (S) - Über nicht heilbare Rachitis. Mochs Kinderheilk. 1939 78, 221-226
- 53 LINNERTH (K), HALLGREN (B), PACMEN (K), ZETTERSTROM (R) - Primary genuine vit D resistant rickets. A clinical and genetic study. Acta Poed. 1958, 47, 568-592
- 54 Mc CANCE (RA) - Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vit. D acquired about the age of 15 years. Quart. J. 1917, 16, 33
- 55 Mc NAIR (SL), STICKLER (GB) - Growth in familial hypophosphatemic vit D resistant rickets. Pediatr. 1969, 74, 828-829
- 56 MATSUDA (I), SUGAI (M), OHSAWA (T) - Laboratory findings in a child with pseudo vitamin D deficiency rickets. Helv. Poediatrica. Acta. 1969, 24, N° 3, 329-336
- 57 Medical Research Council 1923 - Studies of rickets in Vienna 1919-1922. Special report series, Medical Research Council London n° 77

- 58 MELLANBY (E) - Accessory food factors (Vitamins in the feeding of infants). *Lancet*, 1920, 1, 856
- 59 MEYER (H), PLONAIT (H), - Über eine erbliche Kalziumstoffwechselstörung beim Schwein (erbliche Rachitis) *Zbl Vet Med*. 1968, A 15 481
- 60 NEVILLE (PF), LUND (I), MORRI (H), DE LUCA (HF) - Biologically active metabolites of vit D. *Federation Proc*. 1967, 26, 697
- 61 NORDIN (BEC), FRASER (R) - The effect of intravenous calcium on phosphate excretion. *Clin. Sci*. 1954, 13, 477
- 62 NORMAN (AW) - The mode of action of vit D *Biol. Rev*. 1968- 43, 97
- 63 PARSON (LG) - The Bone changes occurring in renal and coeliac infantilism and their relationship to rickets. Part. 1, Renal Rickets. Part. 2, coeliac Rickets. *Arch. Dis. Child*. 1927, 2
- 64 PAUNIER (L), FRASER (D) - Observation personnelle non publiée (In 17)
- 65 PAUPE (J), GENTIL (L): HENNEMAN (G), COLIN (J), LELONG (M) - Le phosphore et le calcium sanguins et urinaires au cours du rachitisme commun - *Arch. Fr. de Pédiatrie*. 1960, 17, N° 6, 803-806
- 66 PEREIRA (V), VERRET (S) - Les rachitismes, à propos de 53 cas. *Laval Médical*, 1967, 38, 650-662
- 67 PRADER (A), ILLIG (R), HEIERLI (E) - Eine besondere Form der primären vit D resistenten rachitis mit hypocalcämie und autosomal dominanter Erbang : di Hereditäre Pseudo-Mangelrachitis. *Helv. Poediat. Acta*. 1961, 16, 452-468
- 68 ROYER (P) - Rachitisme. *Revue du Praticien*. Paris, 1967, 17, n° 1 5, 93
- 69 ROYER (P) - Dissociation des rachitismes vitamino-résistants de l'enfant. *Revue Fr. Etud. Clin. Biol*. 1958, 3, 13-17
- 70 ROYER (P), LESTRADET (H), FREDERICH (A), DARTOIS (AM) - Les rachitismes vitamino-résistants hypophosphatémiques idiopathiques de l'enfant. (Essai de dissociation de deux maladies différentes par l'étude clinique, radiologique, biologique et génétique). *Arch. Franc. Pédiat*. 1961, 18, 41
- 71 ROYER (P), HABIB (R), MATHIEU (H) - *Néphrologie im Kindesalter*. Thieme, Stuttgart; 1967
- 72 ROYER (P), GERBEAUX-BALSAN (S) - Les différents types de rachitisme vitamino-résistants idiopathiques. *Pédiatrie Lyon*, 1966, 21, N° 3, 352-354

- 73 SCRIVER (Ch R) - Vit D Dependency. J-Pedia. 1970, 45, n° 3, 361-363
- 74 SCRIVER (Ch R), GOLDBLOOM (RB), ROY (CC) - Hypophosphatemic rickets with renal hyperglycinuria, renal glucosuria, glycyllipinuria : a synchome with evidence for renal tubular secretion of phosphorus. Pediat. 1965, 35, n° 5, 864-867
- 75 SERENI (F), VACCARI (A), CARNELLI (V), PRINCIPI (N) - Rachitisme vitamino-résistant type Prader. Etude métabolique de 3 enfants d'une même fratrie. Arch. Franc. Pédiat. 1969, 26, N° 9, 953-961
- 76 SONI (NN), MARKS (SC), HILL (C) - Microradiographic and polarized light study of dental tissues in vit D resistant rickets. Oral Surg. 1967, 23, 755-762
- 77 SORIANO (RJ), EINHORN (A), STARK (H), EDELMANN (Ch. MJ) - Deficiency-type rickets due to decreased sensitivity to vitamin D. J Pediat. 1966, 68, n° 2, 227-236
- 78 STEENDIJK (R) - The effect of parathyroid extract on the serum concentration of calcium and inorganic phosphate in active and healing rickets - Acta Poediat. (Uppsala). 1964, 53, 105
- 79 STOOP (JW), SCHRRAGEN (MSC), TIDDENS (H.A W M) - Pseudo vit D deficiency rickets. Report of four new cases. acta Poediatr. Scand. (Uppsala), 1967, 56, N° 6, 607-616
- 80 SUSTER (P), PAALA (JV) - Pseudo-vit D deficiency rickets. J. Pediat. 1970, 76, n° 6, 937-939
- 81 TRACY (WE) - Dentofacial development in children with vit D resistant rickets. Journ. Amer. Dent. Ass. 1968, 76, 1026-1031
- 82 VAANDRAGER (GT), WEYERS (HA) - Primary vitamin D refractory rickets 2. The calcium infusion test as a means of determining the calcium avidity of the skeleton (calcium retention test) Annales Poediat. (Basel) 1963, 201, N° 3, 185-198
- 83 VAANDRAGER (GJ), WEYERS (HA) - Primary vit D refractory rickets. 3. The calcium infusion test as a means of determining the function of the parathyroid glands. Annales Poiatrici (Basel) 1963, 201, N° 4, 287-295
- 84 Van CREVELD (S), ARONS (P) - Transitory renal osteoporosis with aminoaciduria and development of a hypersensitivity to vit. D. Annales Poiatrici, 1949, 173, 299-313
- 85 Van CREVELD (S), ARONS (P) - Further experiences in a special case of renal osteoporosis with aminoaciduria treated with dihydrotachysterol. Annales Poiatrici, 1954, 182, 191-202

- 86 WASSERMAN (RH)- Calcium Transport by the intestine. A model and comment on vit D Action. Calc. Tiss. Res, 1968, 2, 301
- 87 WEGNER (H) - Anomalies de structure des dents dans le rachitisme par avitaminose D et le rachitisme renal résistant à la vit D. Dentoche Zäh. Zschr. 1963. Feb., n° 4, 193-196
- 88 WILKINSON (RH) - An unusual case of resistant rickets. Great Ormond Street Journal. 1955, n° 9, 31
- 89 WINTERS (RW), GRAHM (JB) - Multiple genetic mechanisms in vit. D resistant rickets. Pediatrics. 1960, 25, 932-934
- 90 WINTERS (RW), GRAHM (JB), WILLIAMS (TF), Mc FALLS (VW), BURNETT (CH) A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature-Medicine. 1958, 37, 97
- 91 YAMAMOTO (K), MATSUDA (I) - Urinary hydroxyproline excretion in normal Japanese children. Clin. Chem. Acta (Amest), 1968, 22, 648
- 92 YOSHIKAWA (S), KAWABATA (M), HATSUYAMA (Y), HOSOKAWA (O), FUSITA (T) - Atypical vit D resistant osteomalacia. Report of a case. J. Bone Joint Surg. 1964, 46.A, 998-1007
- 93 ZEIZEL (H) - Osteoporotisch, Osteomalaciasche, Osteopathie bei zwei Schwestern Mschr. Kinderheilk, 1954, 102, 171-173.
-

TABLE

=====

Introduction et Historique	P	1
CHAPITRE I : Observations personnelles	P	5
CHAPITRE II : Observations de la littérature	P	15
CHAPITRE III : Etude Clinique	P	56
CHAPITRE IV : Place et limites nosologiques du RVR de type III	P	79
Pathogénie	P	87
Conclusions	P	90
Bibliographie	P	92
